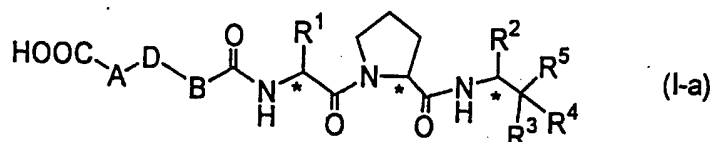




|   |  |   |
|---|--|---|
| (51) 国際特許分類7<br><b>C07K 5/103, 5/083, C07D 239/54, 233/34, A61K 38/55, A61P 43/00, 11/00</b>  | <b>A1</b>  | (11) 国際公開番号<br><b>WO00/52032</b><br><br>(43) 国際公開日<br>2000年9月8日(08.09.00) |
| (21) 国際出願番号<br>PCT/JP00/01022<br><br>(22) 国際出願日<br>2000年2月23日(23.02.00)<br><br>(30) 優先権データ<br>特願平11/56052<br>1999年3月3日(03.03.99)<br>JP<br><br>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br>大日本製薬株式会社<br>(DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]<br>〒541-8524 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 Osaka, (JP)<br>(72) 発明者 ; および<br>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)<br>佐藤文憲(SATO, Fuminori)[JP/JP]<br>〒651-2242 兵庫県神戸市西区井吹台東町3丁目1番21号<br>Hyogo, (JP)<br>井上泰尚(INOUE, Yasunao)[JP/JP]<br>〒532-0002 大阪府大阪市淀川区東三国3丁目11番<br>24-602号 Osaka, (JP)<br>面谷智喜(OMODANI, Tomoki)[JP/JP]<br>〒666-0011 兵庫県川西市出在家町18番12-206号 Hyogo, (JP)<br>白武亮太郎(SHIRATAKE, Ryotaro)[JP/JP]<br>〒572-0002 大阪府寝屋川市成田東が丘3丁目17番 Osaka, (JP)  | 本多清二(HONDA, Seiji)[JP/JP]<br>〒657-0811 兵庫県神戸市灘区長峰台2丁目6番8号 Hyogo, (JP)<br>小宮雅信(KOMIYA, Masanobu)[JP/JP]<br>〒617-0828 京都府長岡京市馬場井科田3番地14号 Kyoto, (JP)<br>武村 忠(TAKEMURA, Tadashi)[JP/JP]<br>〒562-0044 大阪府箕面市半町4丁目12番地11-503号 Osaka, (JP)<br>(74) 代理人<br>青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.)<br>〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号<br>IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)<br><br>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)<br><br>添付公開書類<br>国際調査報告書 |   |
| (54)Title: <b>HETEROCYCLIC COMPOUNDS, INTERMEDIATES THEREOF AND ELASTASE INHIBITORS</b>   |  |   |
| (54)発明の名称 <b>複素環式化合物およびその中間体ならびにエラスターゼ阻害剤</b>   |  |   |
| <div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right;"> <b>(I-a)</b> </div>   |  |   |
| (57) Abstract<br>Heterocyclic compounds represented by general formula (I-a), its esters or salts thereof; and human neutrophilic elastase inhibitors, etc. containing the same as the active ingredient wherein A and B are the same or different and each represents lower alkylene optionally substituted by oxo; D represents a monocyclic or bicyclic heterocyclic group optionally substituted by oxo; R <sup>1</sup> and R <sup>2</sup> are the same or different and each represents lower alkyl; R <sup>3</sup> and R <sup>4</sup> are different from each other and each represents hydrogen or hydroxy, or R <sup>3</sup> and R <sup>4</sup> form together oxo; and R <sup>5</sup> represents 2-benzoxasolyl, trifluoromethyl, benzylaminocarbonyl, etc. |  |   |

## (57)要約

本発明は一般式(I-a)で表される複素環式化合物、そのエステルまたはこれらの塩およびこれらを有効成分とするヒト好中球エラスターゼ阻害剤等に関する。



[式中、AおよびBは同一または異なって、オキソで置換されていてもよい低級アルキレン基であり、Dはオキソで置換されていてもよい単環式または二環式複素環基であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なる低級アルキル基であり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ異なって水素原子または水酸基であるか、両者が一緒になってオキソ基を形成し、R<sup>5</sup>は2-ベンツオキサゾリル、トリフルオロメチル、ベンジルアミノカルボニル等である]

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦  
AG アンティグア・バーブーダ  
AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CR コスタ・リカ  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェッコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク

DM ドミニカ  
DZ アルジェリア  
EE エストニア  
ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GD グレナダ  
GE グルジア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GR ギリシャ  
GW ギニア・ビサウ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 北朝鮮  
KR 韓国

KZ カザフスタン  
LC セントルシア  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリ・ランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MA モロッコ  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア  
共和国  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
MZ モザンビーク  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュー・ジーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア

RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SG シンガポール  
SI スロヴェニア  
SK スロヴァキア  
SL シェラ・レオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャード  
TG トーゴ  
TJ タジキスタン  
TM トルクメニスタン  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
TZ タンザニア  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴェトナム  
YU ユーゴスラヴィア  
ZA 南アフリカ共和国  
ZW ジンバブエ

## 明 細 書

## 複素環式化合物およびその中間体ならびにエラスターゼ阻害剤

## 5 技術分野

本発明は医薬として有用な、特にヒト好中球エラスターゼ阻害作用を有する新規複素環式化合物、その中間体および該複素環式化合物を有効成分とするヒト好中球エラスターゼ阻害剤に関するものである。

## 従来技術

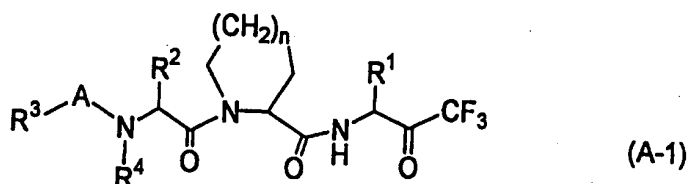
- 10 ヒト好中球エラスターゼ(以下単にエラスターゼということもある)は、感染症や炎症性疾患時に出現する好中球の顆粒から大量に放出されるセリンプロテアーゼの一種である。エラスターゼは、肺、軟骨、血管壁、皮膚などの生体内結合組織の間質を構成する蛋白質エラスチン、コラーゲン、プロテオグリカン、フィブロンネクチンなどを分解する酵素である。また、その他の蛋白質や細胞にも作用す
- 15 ることが明らかにされつつある。

- 生体内ではエラスターゼは、内因性インヒビター蛋白質である $\alpha_1$ -プロテアーゼインヒビター、 $\alpha_2$ -マクログロブリン、分泌性白血球プロテアーゼインヒビターなどによってその作用が制御されながら生体の恒常性を維持している。しかしながら、炎症部でのエラスターゼの過剰放出やインヒビターレベルの低下によりエラスターゼと内因性インヒビターのバランスが損なわれるとエラスターゼ作用の制御が崩れ、組織が傷害される。
- 20

- エラスターゼの病態への関与が示唆されている疾患としては、例えば、肺気腫、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、特発性肺繊維症(IIP)、嚢胞性肺繊維症、慢性間質性肺炎、慢性気管支炎、慢性気道感染、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、喘息、脾炎、腎炎、肝不全、慢性関節リウマチ、関節硬化症、変形性関節炎、乾せん、歯周炎、アテローム性動脈硬化症、臓器移植における拒絶反応、早期破水、水泡症、ショック、敗血症、全身性エリテマトーデス(SLE)、クローン病、播種性血管内凝固症(DIC)、虚血-再灌流時の組織障害、角膜搬痕組織の形成、脊髄炎などが知られている。
- 25

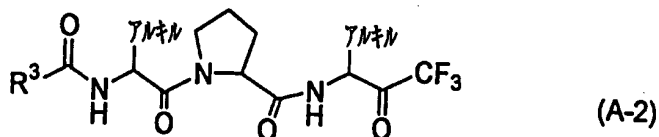
従って、エラスターゼ阻害剤はこれらの疾患の治療剤、あるいは予防剤として有用であると期待されている。かかる期待のもとに種々のエラスターゼ阻害剤が報告されている。

例えば、欧州特許公開公報第189305号(以下、Ref. 1ということもある)には次の一般式(A-1)で表される化合物が記載され、この化合物がエラスターゼ阻害剤として有用であることが記載されている。



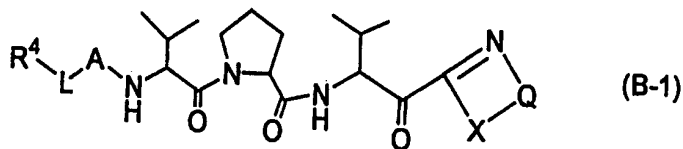
[式中、R<sup>1</sup>は炭素原子1～5個を含む低級アルキル、R<sup>2</sup>は炭素原子1～10個を含む低級アルキル等、R<sup>4</sup>は水素原子等、Aは-CO-等、nは0、1または2である]

上記式には下記式の化合物も含まれる。



上記式(A-2)におけるR<sup>3</sup>には種々の置換基が含まれるが、後述する本発明化合物における特定の置換基は包含されない。

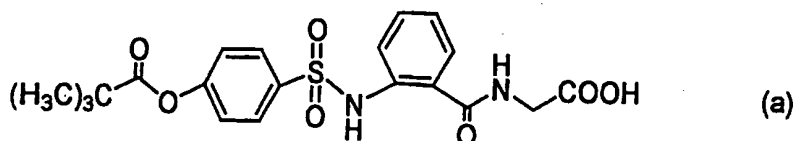
また、欧州特許公開公報第291234号(以下、Ref. 2ということもある)には次の一般式(B-1)で表される化合物が記載され、該化合物が白血球エラスターゼ阻害作用を有することが記載されている。



[式中、Qはハロゲン等の置換分を有していてもよいオルトフェニレン基等、Xは酸素原子またはイオウ原子、Aは-CO-等、Lはフェニレン、(1～6C)アルカンジイル等、R<sup>4</sup>はアシルスルホンアミド等を意味する]

更に米国特許第5,017,610号(以下、Ref. 3ということもある)の実施例

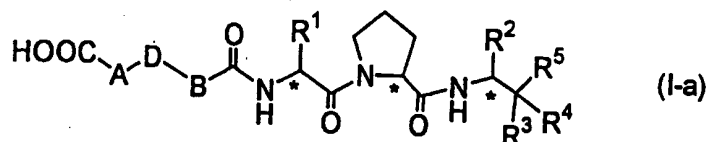
2(63)には次の化合物(a)が記載されている。この化合物(a)の化学構造は後述する本発明化合物とは全く異なるものである。しかしこの化合物(a)は、水溶性のエラスターゼ阻害剤としての開発が最も進んでいる点において注目される。



## 5 発明の開示

本発明は、強いエラスターゼ阻害作用を有する新規な複素環式化合物およびその中間体を提供するものである

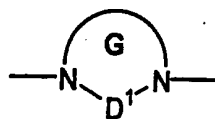
本発明は、次の一般式(I-a)で表される新規複素環式化合物、そのエステルまたはこれらの塩に関するものである。



[式中、\*印は、これが付された炭素原子が不斉原子であることを意味し、

AおよびBは同一または異なって、オキソで置換されていてもよい低級アルキレン基であり、

Dは次式で表される単環式または二環式複素環基であり、



(ここにおいて、D'はメチレン基またはエチレン基であり、これらの基はオキソで置換されていてもよく、環Gは、さらに、窒素原子、酸素原子および/またはイオウ原子から選ばれる他のヘテロ原子を有していてもよい5員~14員の単環または二環式の飽和または不飽和複素環基を意味し、該複素環基は置換基T'で置換されていてもよく、ここでT'は

- (i) オキソ基、
- (ii) 置換または非置換低級アルキル基、
- (iii) 置換または非置換アミノ基、

(iv) 置換または非置換カルバモイル基、

(v) カルボキシル基または低級アルコシカルボニル基、

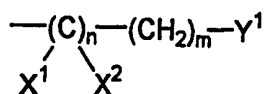
(vi) ハロゲン、低級アルコシもしくは低級アルキルで置換されていてもよいフェニル基、および

- 5 (vii) 置換または非置換低級アルキルカルボニル基、  
から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基である)、

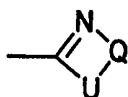
$R^1$  および  $R^2$  は同一または異なる低級アルキル基であり、

$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ異なって水素原子または水酸基であるか、両者が一緒になってオキシ基を形成し、

- 10  $R^5$  は次式：



(ここにおいて、 $X^1$  および  $X^2$  はハロゲン原子であり、 $Y^1$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコシカルボニル基、低級アルキルアミノカルボニル基、アラ  
15 ルキルアミノカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、低級アルキルカル  
ボニル基またはアラルキルカルボニル基であるか、または次式で示される基：



- (式中、U は酸素原子またはイオウ原子であり、Q はビニレン基または  $T^2$  で置  
換されていてもよいオルトフェニレン基であり、ここで  $T^2$  はハロゲンで置換さ  
れていてもよい低級アルキル基、低級アルコシ基、低級アルキルスルホニル基、  
20 低級アルキルカルボニルオキシ基および低級アルキルで置換されていてもよいア  
ミノ基から選ばれる 1～3 個の基である)、 $n$  は 0、1 または 2 であり、 $m$  は 0  
～5 の整数である)

で表される基である]

以下、本発明化合物 (I-a) について、さらに説明する。

- 25 前記一般式 (I-a) で表される化合物の内、 $R^3$  および  $R^4$  が一緒になってオ  
キシ基を形成した化合物 (以下、ケトン体ということもある) は、優れたエラスト  
ーゼ阻害作用を有している。このような本発明 (I-a) の優れた性質の発現には、

一般式(I-a)における $\text{HOOC}-\text{A}-\text{D}-\text{B}-$ で表される部分構造が大きく寄与している。また、この部分において、前記の公知化合物とも明確に区別される。

従って、本発明化合物(I-a)の化学構造上の第一の特徴は、前記特定部分構造を有している点にある。本発明化合物(I-a)の化学構造上の第二の特徴は、  
5 前記特定部分構造部と残余の構造との組み合わせにある。

なお、前記一般式(I-a)で表される化合物の内、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ がそれぞれ異なって水素原子または水酸基である化合物(以下、OH体ということもある)は、エラスターゼ阻害剤たる前記化合物(ケトン体)の直接の製造中間体として有用である。

10 次に各置換基の定義について説明する。

「低級」なる用語は、特に断らない限り、この語が付された基が1~5個の、好ましくは1~4個の炭素原子を含むことを意味する。従って、「低級アルキル基」は、直鎖状または分枝状の炭素数1~5からなる炭化水素を意味し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチルな  
15 どが挙げられる。「低級アルキレン基」は前記の低級アルキルから水素原子一個を除いた基を意味する。「低級アルコキシ基」は、その低級アルキル部分が上記の意味を有する低級アルキルオキシ基であり、例えば、メトキシ、エトキシ、ブトキシなどが挙げられる。

AおよびBに対して定義された「オキシで置換されていてもよい低級アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレンの如き低級アルキレン基および $-\text{CH}_2\text{CO}-$ で表される基や $-\text{COCH}_2\text{CO}-$ で表されるマロニル基の如きオキシで置換された低級アルキレン基が挙げられ、メチレンが好適である。  
20

前記一般式(1-a)におけるDは、前述のとおり定義されているが、さらに説明する。  
25

Dは前記の単環式または二環式複素環基であるが、単環式複素環基である方がより好適である。また、環中の他のヘテロ原子である窒素原子、酸素原子またはイオウ原子の数は、環Gが単環式であるときは3個以下であり、二環式であるときは5個以下である。環全体の大きさは特に制限されないが、単環式の場合は、

通常、4～9員環、好ましくは5または6員環であり、二環式の場合は、 $-N-D'-N-$ を含有する環に縮合する環が通常、5～6員である。これらの複素環基は飽和複素環基であってもよいし、不飽和複素環基であってもよい。

5 環G上の置換基 $T^1$ のうち、置換低級アルキル基としては、アミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、フェニル基もしくはフェニルアミノ基(これらのフェニルにはハロゲン原子、低級アルコキシ基または低級アルキル基で置換されていてもよい)および低級アルキルカルボニル基から選ばれる置換基の1種または2種以上を有する低級アルキル基;置換アミノ基としては、低級アルキル基、フェニル基(ハロゲン原子、低級アルコキシ基または低級アルキル基で置換されていてもよい)および低級アルキルカルボニル基から選ばれる1種または2種で置換されたアミノ基;置換カルバモイル基としては、アミノ基上に低級アルキル基、フェニル基(ハロゲン原子、低級アルコキシ基または低級アルキル基で置換されていてもよい)および低級アルキルカルボニル基から選ばれる置換基の1種または2種を有するカルバモイル基;置換低級アルキルカルボニル基としては、低級アルキル基上にアミノ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、フェニル基(ハロゲン原子、低級アルコキシ基または低級アルキル基で置換されていてもよい)および低級アルキルカルボニル基から選ばれる置換基の1種または2種以上を有する低級アルキルカルボニル基が挙げられる。

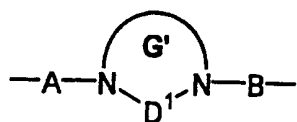
10 15

環G上の置換基 $T^1$ の好ましい具体例としては、オキソ基、低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、フェニルアミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、フェニルアミノ基、フェニル基、低級アルキルフェニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基などが挙げられる。なお、ここに挙げたフェニルにはハロゲン、低級アルコキシまたは低級アルキルが置換されていることもある。

20 25

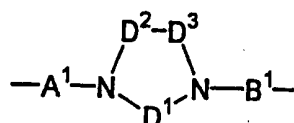
$-A-D-B-$ で表される基の好ましい例としては次式で表される基が挙げられる。





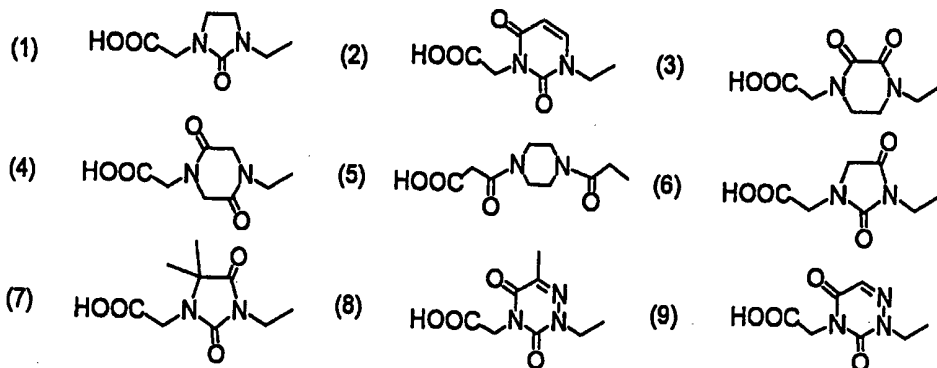
- (式中、A、BおよびD<sup>1</sup>は前掲と同じものであり、環G'は前記環Gのうち、単環式複素環基を意味する。すなわち、環G'は窒素原子、酸素原子および／またはイオウ原子から選ばれる1～3個の他のヘテロ原子を有していてもよい5員～9員、好ましくは、5員～6員の、飽和または不飽和の単環式複素環基を意味し、該単環式複素環基は前記と同じ置換基T<sup>1</sup>を1～3個有していてもよい)

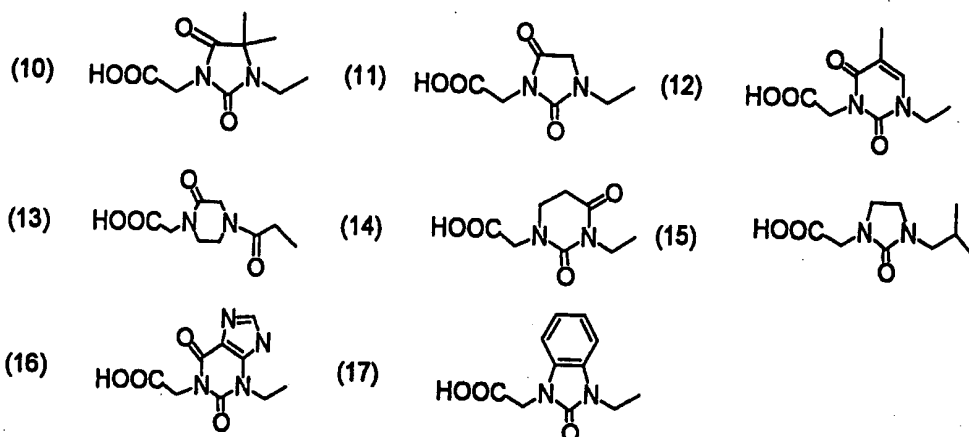
更に具体的にはA-D-Bで表される基の好ましい例としては次式で表される基が挙げられる。



- (式中、A<sup>1</sup>はメチレン基または $\text{---CH}_2\text{CO---}$ で表される基であり、B<sup>1</sup>はメチレン基または $\text{---COCH}_2\text{---}$ で表される基であり、D<sup>2</sup>およびD<sup>3</sup>は同一または異なって、低級アルキルで置換されていてもよいビニレン基であるか、オキソまたは低級アルキルで置換されていてもよいメチレン基であり、D<sup>1</sup>は前掲と同じものである。但し、D<sup>2</sup>およびD<sup>3</sup>がともに低級アルキルで置換されていてもよいビニレン基である場合を除く)

次に、 $\text{HOOC---A---D---B---}$ で表される基の具体例を挙げる。これらの内でも(1)～(6)、特に(1)または(2)が好適である。



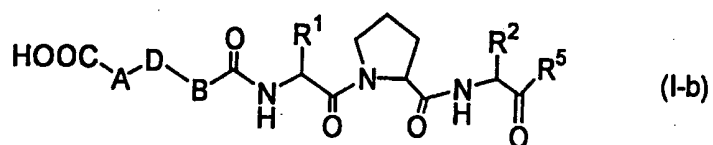


R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>に対して定義された「低級アルキル基」の例としては、イソプロピルが最適であり、このほかメチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、2-メチルブチルなどが挙げられる。なお、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が結合している炭素原子は不斉炭素である。

R<sup>5</sup>としては、前記の式で示される範囲のいずれの基も含み得るが、より具体的には、n-ブチルカルボニルの如き低級アルキルカルボニル基；ベンジルカルボニルの如きアラルキルカルボニル基；メトキシカルボニルやn-プロピルオキシカルボニルの如き低級アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニルの如きアラルキルオキシカルボニル基；n-プロピルカルボニルジフルオロメチルの如き低級アルキルカルボニルジフルオロメチル基；ベンジルカルボニルジフルオロメチルの如きアラルキルカルボニルジフルオロメチル基；n-プロピルオキシカルボニルジフルオロメチルの如き低級アルキルオキシカルボニルジフルオロメチル基；ベンジルオキシカルボニルジフルオロメチルの如きアラルキルオキシカルボニルジフルオロメチル基；n-プロピルアミノカルボニルジフルオロメチルの如き低級アルキルアミノカルボニルジフルオロメチル基；ベンジルアミノカルボニルジフルオロメチルの如きアラルキルアミノカルボニルジフルオロメチル基；n-プロピルアミノカルボニルの如き低級アルキルアミノカルボニル基；ベンジルアミノカルボニルの如きアラルキルアミノカルボニル基；トリフルオロメチルやモノクロロメチルの如きハロゲン低級アルキル基；水素原子；置換されていてもよいベンツオキサゾリルの如き窒素原子と酸素原子もしくはイオウ原子を含む置換または非置換の単環式または二環式の複素環基などが挙げられる。とく

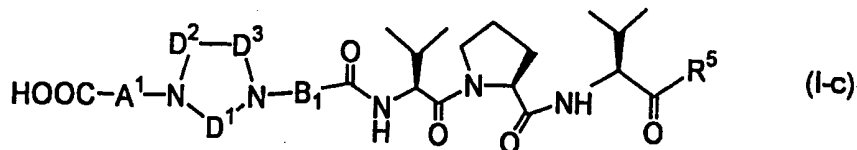
に好ましい $R^5$ としてはトリフルオロメチル基、ベンツオキサゾリル基またはベンジルアミノカルボニル基が挙げられる。

すでに述べたようにエラスターゼ阻害活性を有するのは、 $R^3$ および $R^4$ が一緒になってオキシ基を形成した化合物(ケトン体)であり、 $R^3$ および $R^4$ の一方が水素原子であり、他方が水酸基である化合物(OH体)はケトン体の直接の原料である。すなわち、本発明化合物(I-a)の内、エラスターゼ阻害活性を有する化合物は次の一般式(I-b)に包含されるケトン体である。



[式中、A、B、D、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^5$ は前掲と同じものである]

エラスターゼ阻害作用の強さの程度および水性溶媒に対する溶解性の観点からすれば、エラスターゼ阻害剤としてより好ましい本発明化合物は次の一般式(I-c)で示される化合物およびその薬学的に許容される塩である。



[式中、 $A^1$ 、 $B^1$ 、 $D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ および $R^5$ は前掲と同じものである。但し、 $D^2$ および $D^3$ がともに低級アルキルで置換されていてもよいビニレン基である場合を除く]

前記一般式(I-c)に含まれる化合物の内でも好適なのは、次に挙げる化合物またはその薬学的に許容される塩である。なかんずく化合物1や化合物2およびこれらの薬学的に許容される塩が特に好ましい。

化合物1：

2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド、

化合物2：

2-(3-カルボキシメチル-2,4-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル

ル-L-バリル-N-[(1S)-2-(2-ベンツオキサゾリル)-1-イソ  
プロピル-2-オキソエチル]-L-プロリンアミド、

化合物3：

2-(4-カルボキシメチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル)アセチ  
ル-L-バリル-N-[(1S)-2-(2-ベンツオキサゾリル)-1-イソ  
プロピル-2-オキソエチル]-L-プロリンアミド、

化合物4：

2-(3-カルボキシメチル-2,4-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチ  
ル-L-バリル-N-[(1S)-3-ベンジルアミノ-1-イソプロピル-  
2,3-ジオキソプロピル]-L-プロリンアミド、

化合物5：

2-(4-カルボキシメチル-2,5-ジオキソ-1-ピペラジニル)アセチ  
ル-L-バリル-N-[(1S)-2-(2-ベンツオキサゾリル)-1-イソ  
プロピル-2-オキソエチル]-L-プロリンアミド、

化合物6：

2-(3-カルボキシメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)ア  
セチル-L-バリル-N-[(1S)-3,3,3-トリフルオロ-1-イソプ  
ロピル-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド、

化合物7：

[[4-(2-カルボキシアセチル)-1-ピペラジニル]マロニル]-L-バ  
リル-N-[(1S)-2-(2-ベンツオキサゾリル)-1-イソプロピル-  
2-オキソエチル]-L-プロリンアミド

このほか本発明化合物(I-a)に包含される化合物としては、後述する試験例  
や製造実施例において具体的に記載されているものが挙げられるが、更には以下  
の化合物、そのエステルおよびこれらの塩が例示される。

2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル-L  
-バリル-N-[(1S)-(3-ブチル-1-イソプロピル-2,3-ジオキソプ  
ロピル)]-L-プロリンアミド；

2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル-L

- バリル-N- [(1 S)-(3-ベンジル-1-イソプロピル-2, 3-ジオキソ  
 プロピル)] -L-プロリンアミド;
- 2-(3-カルボキシメチル-2, 4-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル-  
 L-バリル-N- [(1 S)-(3-プロボキシ-1-イソプロピル-2, 3-ジオ  
 5 キソプロピル)] -L-プロリンアミド;
- 2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル-L  
 -バリル-N- [(1 S)-(3-ベンジルオキシ-1-イソプロピル-2, 3-ジ  
 オキソプロピル)] -L-プロリンアミド;
- 2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル-L  
 10 -バリル-N- [(1 S)-(3, 3-ジフルオロ-4-ブチル-1-イソプロピル  
 -2, 4-ジオキソブチル)] -L-プロリンアミド;
- 2-(4-カルボキシメチル-2, 5-ジオキソ-1-ピペラジニル)アセチル-  
 L-バリル-N- [(1 S)-(3, 3-ジフルオロ-4-ベンジル-1-イソプロ  
 ピル-2, 4-ジオキソブチル)] -L-プロリンアミド;
- 15 2-(3-カルボキシメチル-2, 4-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル-  
 L-バリル-N- [(1 S)-(3, 3-ジフルオロ-4-プロボキシ-1-イソ  
 プロピル-2, 4-ジオキソブチル)] -L-プロリンアミド;
- 2-(3-カルボキシメチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)アセチ  
 ル-L-バリル-N- [(1 S)-(3, 3-ジフルオロ-4-ベンジルオキシ-1  
 20 -イソプロピル-2, 4-ジオキソブチル)] -L-プロリンアミド;
- 2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル-L  
 -バリル-N- [(1 S)-(3, 3-ジフルオロ-4-プロピルアミノ-1-イソ  
 プロピル-2, 4-ジオキソブチル)] -L-プロリンアミド;
- 2-(3-カルボキシメチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)アセチ  
 25 ル-L-バリル-N- [(1 S)-(3, 3-ジフルオロ-4-ベンジルアミノ-1  
 -イソプロピル-2, 4-ジオキソブチル)] -L-プロリンアミド;
- 2-(3-カルボキシメチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)アセチ  
 ル-L-バリル-N- [(1 S)-(1-イソプロピル-2-オキソエチル)] -L  
 -プロリンアミド;

- 2-(3-カルボキシメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-(3-クロロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)]-L-プロリンアミド;
- 5 2-(3,4-ビスカルボキシメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-(3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)]-L-プロリンアミド;
- 2-(3-ベンジル-4-カルボキシメチル-2,5-ジオキソ-1-ピペラジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-(3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)]-L-プロリンアミド;
- 10 2-(5-アミノ-3-カルボキシメチル-2,4,6-トリオキソ-1-ピリミジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-(3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)]-L-プロリンアミド;
- 2-(3-カルボキシメチル-6-ジェチルアミノ-2,4-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-(3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)]-L-プロリンアミド;
- 15 2-(5-アミノ-3-カルボキシメチル-2,4,6-トリオキソ-1-ピリミジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-(3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)]-L-プロリンアミド;
- 2-(3-カルボキシメチル-4-フェニルアミノ-2,6-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-(3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)]-L-プロリンアミド;
- 20 2-(5-アミノメチル-3-カルボキシメチル-2,6-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-(3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)]-L-プロリンアミド;
- 25 2-(3-カルボキシメチル-5-(ジメチルアミノメチル)-2,6-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-(3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)]-L-プロリンアミド;
- 2-(3-カルボキシメチル-5-フェニルアミノメチル-2,6-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-(3,3,3-トリフルオ

ロー1-イソプロピル-2-オキソプロピル)] -L-プロリンアミド;

2-(4-カルボキシ-3-カルボキシメチル-2,6-ジオキソ-1-ピリミジ  
ニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-(3,3,3-トリフルオロ-1-イ  
ソプロピル-2-オキソプロピル)] -L-プロリンアミド;

5 2-(3,4-ビスカルボキシメチル-2,6-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセ  
チル-L-バリル-N-[(1S)-(3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピ  
ル-2-オキソプロピル)] -L-プロリンアミド;

2-[3-カルボキシメチル-4-(4-メチルフェニル)-4-フェニル-2-  
オキソ-1-イミダゾリジニル]アセチル-L-バリル-N-[(1S)-(3,3,  
10 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)] -L-プロリン  
アミド;

2-(4-カルボキシメチル-2-フェニル-3,9-ジオキソ-1,4-ベンゾ  
ジアゼピン-1-イル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-(3,3,3-トリ  
フルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)] -L-プロリンアミド;

15 2-[3-カルボキシメチル-4-(N,N-ジメチルカルバモイル)-1-イミ  
ダゾリジニル]アセチル-L-バリル-N-[(1S)-(3,3,3-トリフルオ  
ロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)] -L-プロリンアミド;

4-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)イソバレリル  
-L-バリル-N-[(1S)-(3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-  
20 2-オキソプロピル)] -L-プロリンアミド;

2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-ベンツイミダゾリジニル)アセチ  
ル-L-バリル-N-[(1S)-(3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル  
-2-オキソプロピル)] -L-プロリンアミド;

25 本発明化合物(I-a)のエステルとしては公知のエステル残基を有するものは  
いずれも含み得るが、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、  
tert-ブチルエステルの如き低級アルキルエステル;メトキシメチルエステルの  
如き低級アルコキシ低級アルキルエステル;ベンジルオキシメチルエステルの如  
きアラルキルオキシ低級アルキルエステル;ベンジルエステル;ピリジルメチル  
エステル、2-モルホリニルメチルエステル、3-フリルメチルエステルの如き

ヘテロ原子を1個または2個含んでいてもよい飽和または不飽和の5または6員の1価単環式基で置換されている低級アルキルエステル；ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、低級アルキルアミノまたは／および低級アルコキシカルボニルが置換されていてもよいフェニルエステルなどが挙げられる。

- 5 本発明化合物(I-a)の塩としては、特に限定されることはないが、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基との塩；ナトリウムやカリウムなどの無機金属との塩がその例として挙げられる。また、本発明の化合物の内のいくつかは酸付加塩を形成する。このような酸付加塩としては、酒石酸、フマル酸、酢酸、乳酸、
- 10 コハク酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、マロン酸、グルコン酸、アスパラギン酸の如きアミノ酸などの有機酸との塩あるいは塩酸、リン酸などの無機酸との塩が挙げられる。

- 本発明化合物(I-a)は、ときとして水和物や溶媒和物として存在することもある。また、本発明化合物(I-a)は光学活性体や立体異性体またはこれらの混合物として存在しており、これらの総てが本発明に包含される。
- 15

また、本発明は、水溶性の本発明化合物を有効成分とするヒト好中球エラスターゼ阻害剤に関するものである。そこで次に試験例を挙げて本発明化合物のヒト好中球エラスターゼに対する阻害作用などについて説明する。

#### 試験例1 ヒト好中球エラスターゼ阻害活性

- 20 本試験はin vitroにおける本発明化合物のヒト好中球エラスターゼに対する阻害活性を試験したものである。

1. 9M塩化ナトリウム、0.38%ポリエチレングリコール6000および0.0019% Brij-35を含むHEPES(133mM、pH7.5)緩衝液に1.9 m単位/mlヒト好中球エラスターゼ(Sigma社)を溶解した液を調製した。この溶液の
- 25 210 $\mu$ lと40 $\mu$ lの本発明化合物の溶液( $10^{-8}$ ~ $10^{-6}$ M)を混合し、37 $^{\circ}$ Cで6分間プレーインキュベートした。これに4mMのサクシニル-L-アラニル-L-プロリル-L-アラニル-4-メチルクマリン-7-アミド(基質溶液、ペプチド研究所)50 $\mu$ lおよび蒸留水100 $\mu$ lを添加し、更に37 $^{\circ}$ Cで20分間反応させた後、生成した7-アミノ-4-メチルクマリン濃度を蛍光強度(励起波長38



0 nm、蛍光波長 460 nm) で測定した。

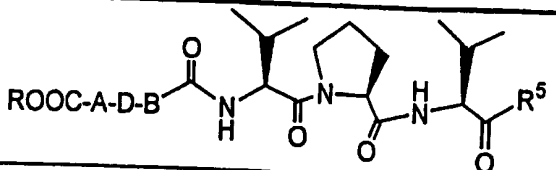
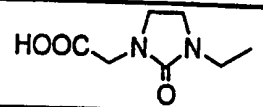
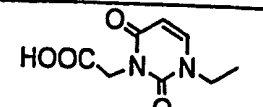
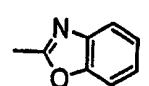
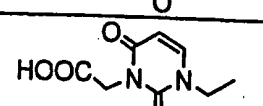
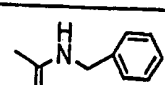
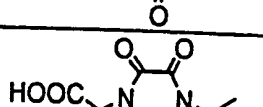
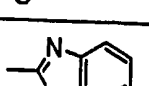
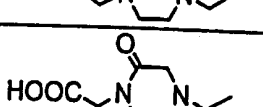
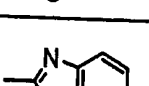
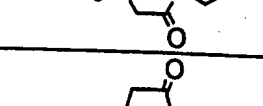
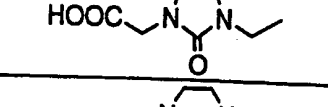
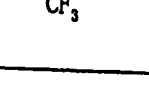
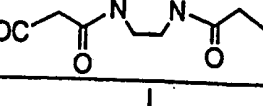
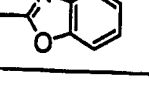
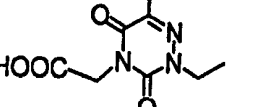
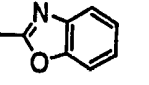
なお、前記「Brij-35」とは、ポリオキシエチレン(23)ラウリルエーテルを意味し、HEPESはN-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸)を意味する。

- 5 エラスターゼ阻害活性(阻害率)は次式に基づいて計算し、そして、本発明化合物の濃度-阻害率曲線より50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>値)を算出した。結果を第1表に示す。

なお、次式においてAは本発明化合物を添加したときの蛍光強度を意味し、Bは本発明化合物を添加しないときの蛍光強度を意味する。

10 
$$\text{阻害率}(\%) = (1 - A/B) \times 100$$

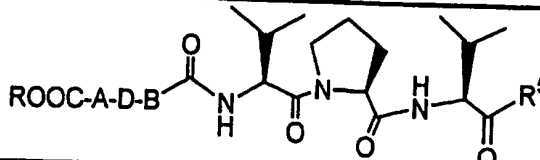
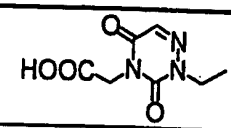
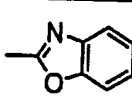
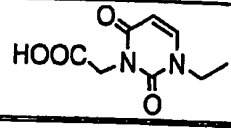
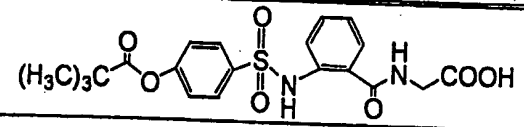
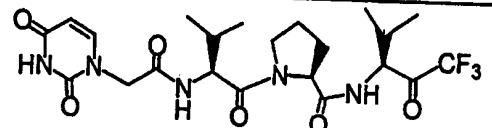
第1表 エラスターゼ阻害活性

| 化合物<br>番号 |   |  | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|-----------|---|--|--------------------------------|
|           | ROOC-A-D-B-   | R <sup>5</sup>   |                                |
| I-b-1     |    | CF <sub>3</sub>  | 0.010                          |
| I-b-2     |    |    | 0.024                          |
| I-b-3     |    |    | 0.021                          |
| I-b-4     |    |    | 0.030                          |
| I-b-5     |   |   | 0.062                          |
| I-b-7     |  | CF <sub>3</sub>  | 0.082                          |
| I-b-8     |  |  | 0.067                          |
| I-b-9     |  |  | 0.027                          |
| I-b-10    |  |  | 0.045                          |

(第1表のつづき)

| 化合物<br>番号 |             |                    | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|-----------|-------------|--------------------|--------------------------------|
|           | ROOC-A-D-B- | R <sup>5</sup>     |                                |
| I-b-11    |             | COOCH <sub>3</sub> | 0.007                          |
| I-b-12    |             |                    | 0.020                          |
| I-b-13    |             |                    | 0.042                          |
| I-b-14    |             |                    | 0.035                          |
| I-b-15    |             |                    | 0.014                          |
| I-b-16    |             |                    | 0.027                          |
| I-b-17    |             |                    | 0.023                          |
| I-b-18    |             |                    | 0.017                          |
| I-b-19    |             |                    | 0.005                          |
| I-b-20    |             |                    | 0.033                          |
| I-b-21    |             | COOCH <sub>3</sub> | 0.006                          |

(第1表のつづき)

| 化合物<br>番号 |   |  | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|-----------|---|--|--------------------------------|
|           | ROOC-A-D-B-   | R <sup>5</sup>   |                                |
| I-b-22    |    |  | 0.043                          |
| I-b-23    |    | CF <sub>3</sub>  | 0.028                          |
| 対照(a)     |   |  | 0.017                          |
| 対照(b)     |  |  | 1.0                            |

第1表に示すように本発明化合物のヒト好中球エラスターゼに対する50%阻  
害濃度(IC<sub>50</sub>)は0.082 $\mu$ M以下であり、その内のいくつかは対照化合物  
(a)とほぼ同等であった。すでに述べたように対照化合物(a)は、米国特許第5,  
017,610号公報の実施例2(63)に記載されており、化合物コードが「ONO  
-5046」として知られている現在開発中のヒト好中球性エラスターゼ阻害剤であ  
る。

また、本発明化合物のヒト好中球性エラスターゼに対する阻害活性(IC<sub>50</sub>)  
は、第1表に示されている対照化合物(b)よりも遙かに強かった。対照化合物  
(b)は、新規であるが、HOOC-A-で表される基を持っていない点において、  
一般式(I-a)には包含されない。

#### 試験例2 ヒト好中球エラスターゼ誘発肺出血に対する抑制作用

ハムスターにヒト好中球エラスターゼを気管支内投与すると肺において出血が  
誘発される。エラスターゼ投与の一定時間後に経気道的に肺を洗浄して得られる  
気管支肺胞洗浄液中にはヘモグロビンが検出される。本実験は、このヘモグロビ

ン濃度を測定することにより本発明化合物によってこの出血がどの程度抑制されるかを試験したものである。

ハムスター(Syrian系、8-10週齢の雄性)を次の3群(1群5匹)に分け、そして、各群について以下の処理を行った。

5     (A) 溶媒投与対照群(無処理群) :

ハムスターの気管支内に0.2mlの生理食塩水を投与し、1時間後に生理食塩液2.5mlで経気道的に肺胞を5回洗浄し、その肺胞洗浄液12.5ml中のヘモグロビン濃度(414nmの吸光度)を測定した。その測定値をAとした。

10    (B) ヒト好中球エラスターゼ投与群(本発明化合物非投与群) :

25単位のヒト好中球エラスターゼ(エラスチンプロダクト社)を溶解した生理食塩水0.2mlをハムスターの気管支内に投与して肺出血を誘発せしめた。エラスターゼ投与の1時間後、(A)と同様にして肺胞洗浄液中のヘモグロビン濃度を測定した。その測定値をBとした。

15    (C) ヒト好中球エラスターゼ投与群(本発明化合物投与群) :

ハムスターにリン酸緩衝化生理食塩水(pH 7.4)に溶解した所定量の本発明化合物を後述の方法により投与し、さらに前記と同様の方法によりヒト好中球エラスターゼを投与した。そして、その1時間後に(A)と同様にして肺胞洗浄液中のヘモグロビン濃度を測定した。その測定値をCとした。

20    本発明化合物の投与方法 :

本発明化合物のハムスターへの投与は2種類の方法で行った。そのひとつの方法は、エラスターゼ投与の5分前に本発明化合物含有溶液を静脈内急速投与(Intravenous bolus-administration)する方法であり、別な方法はエラスターゼ投与の10分前から70分間、本発明化合物含有溶液を静脈内持続投与(Intravenous infusion)する方法である。

25    出血抑制率(%)は次式に従って算出した(5例平均)。なお、式中、A、BおよびCは前記の意味を有し、そして実験結果は第2表に示す。

$$\text{出血抑制率 (\%)} = [1 - (C - A) / (B - A)] \times 100$$

第2表 エラスターゼ誘発肺出血抑制作用

| 化合物<br>番号 | 静脈内急速投与<br>(Intravenous bolus<br>administration) |       |      | 静脈内持続投与<br>(Intravenous-infusion ) |      |      |
|-----------|--|-------|------|------------------------------------|------|------|
|           | 投与量(mg/kg)                                       |       |      | 投与量(mg/kg/hr)                      |      |      |
|           | (30)   | (10)  | (3)  | (10)                               | (3)  | (1)  |
| I-b-1     | —  | 97    | 61   | 94                                 | 71   | 54   |
| I-b-2     | 97   | 66    | 24   | 93                                 | 62   | 50   |
| I-b-3     | —  | 77    | 20   | 90                                 | 78   | 32   |
| I-b-4     | —  | 88    | 57   | 95                                 | 76   | 41   |
| I-b-5     | —  | 67    | 20   | 90                                 | 73   | 55   |
| I-b-7     | —  | 64    | 50   | 72                                 | 53   | 51   |
| I-b-8     | —  | 78    | 63   | —                                  | 69   | 33   |
| I-b-9     | —  | 48    | —    | —                                  | —    | —    |
| I-b-10    | —  | 76    | 32   | 92                                 | 69   | 52   |
| I-b-11    | —  | 93    | 61   | 94                                 | 43   | 32   |
| I-b-12    | —  | 99    | 70   | 89                                 | 47   | 31   |
| I-b-13    | 91   | 67    | 32   | 78                                 | 44   | —    |
| I-b-14    | 81   | 72    | 37   | 53                                 | 57   | 39   |
| 対照(a)     | (200)  | (100) | (30) | (100)                              | (30) | (10) |
|           | 99   | 74    | 28   | 60                                 | 43   | 18   |

表中の数字は出血阻害率(%)を示す。但し、カッコ内は投与量を示す。

第2表に示すように本発明化合物のヒト好中球ヒトエラスターゼ誘発肺出血抑制作用は、対照化合物(a)よりも遙かに優れていた。

### 5 試験例3 マウスにおける急性毒性試験

本発明化合物をリン酸緩衝化生理食塩水(pH 7.4)に溶解し、7週齢の雄性Std:ddy系マウス(1群6匹)の尾静脈内に投与した。24時間後に生死を判定して次の第3表に示す結果を得た。

第3表 急性毒性

| 化合物<br>番 号 | 静脈内投与の用量<br>(mg/kg) | 生存率* |
|------------|---------------------|------|
| I-b-1      | 300                 | 6/6  |
| I-b-2      | 300                 | 6/6  |
| I-b-3      | 300                 | 6/6  |

\*生存試験動物数/試験動物数

## 試験例4 水性溶液に対する溶解度

本発明化合物の水性溶媒に対する溶解度を測定し、第4表の結果を得た。なお、  
第4表におけるpH値は、本発明化合物を蒸留水に溶解させたときの値である。

第4表 溶解度(25℃)

| 化合物<br>番 号 | 溶解度(mg/ml)        |               |
|------------|-------------------|---------------|
|            | 0.1Mリン酸緩衝液(pH7.4) | 水             |
| I-b-1      | >1000             | >1000 (pH2.3) |
| I-b-2      | >100              | 5.0 (pH2.8)   |
| I-b-3      | >100              | 8.7 (pH2.6)   |
| 対照(a)      | 約20               | 0.012 (pH4.7) |

第4表に示すように本発明化合物の水性溶媒に対する溶解度は、1000mg/ml  
以上であり、対照化合物(a)よりも優れていた。

以上の試験例の結果からして、本発明化合物は優れた水溶性エラスターゼ阻害  
剤であり、種々の疾患、特に急性肺疾患の治療剤として有用である。

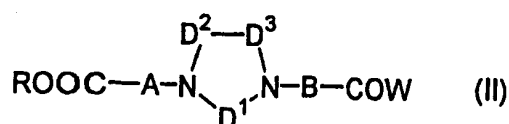
本発明化合物の投与量は、投与方法、症状、年齢などにより異なるが、通常、  
1日につき、体重60kg当たり約2～5000mg、好ましくは約10～2000  
mg、特に好ましくは30～1500mgである。投与経路は、経口投与でもよいが、  
非経口投与、特に静脈内投与が推奨される。

本発明化合物は、製剤の形で投与されるのが一般的である。これらの製剤は、  
本発明化合物と製剤担体とを配合することにより調製できる。例えば、非経口投  
与製剤たる液剤における製剤担体としては、水、生理食塩水などの溶剤が必須の  
成分であり、このほか等張化剤、無痛化剤、pH調節剤、緩衝剤、保存剤などの

補助成分が、適宜、配合される。

注射剤(injection)の如き液剤は、本発明化合物を注射用生理食塩水などの溶剤に溶解し、所望により溶解の前もしくは後にその他の補助成分を配合することにより調製できる。凍結乾燥製剤は、このような液剤を凍結乾燥することにより調製でき、投与するとき再溶解される。

また、本発明は次の一般式(II)で表される化合物またはその塩に関するものである。



〔式中、A、B、D<sup>1</sup>、D<sup>2</sup>およびD<sup>3</sup>は前掲と同じものであり、Rはカルボキシル保護基であり、Wは水酸基、ハロゲン原子または低級アルキルカルボニルオキシ基の如き活性カルボン酸エステルの残基である。但し、A、B、D<sup>1</sup>、D<sup>2</sup>およびD<sup>3</sup>の内の1つは、オキソで置換された基であり、かつ、D<sup>2</sup>およびD<sup>3</sup>がともに低級アルキルで置換されていてもよいビニレン基である場合を除く〕

次に本発明化合物(I-a)および(II)の製造方法について説明する。

本発明化合物(I-a)の構造は、1個のプロリンの両端に2個のアミノ酸が結合したトリペプチド誘導体である。従って、本発明化合物(I-a)は、主としてアミド化反応により製造することができる。

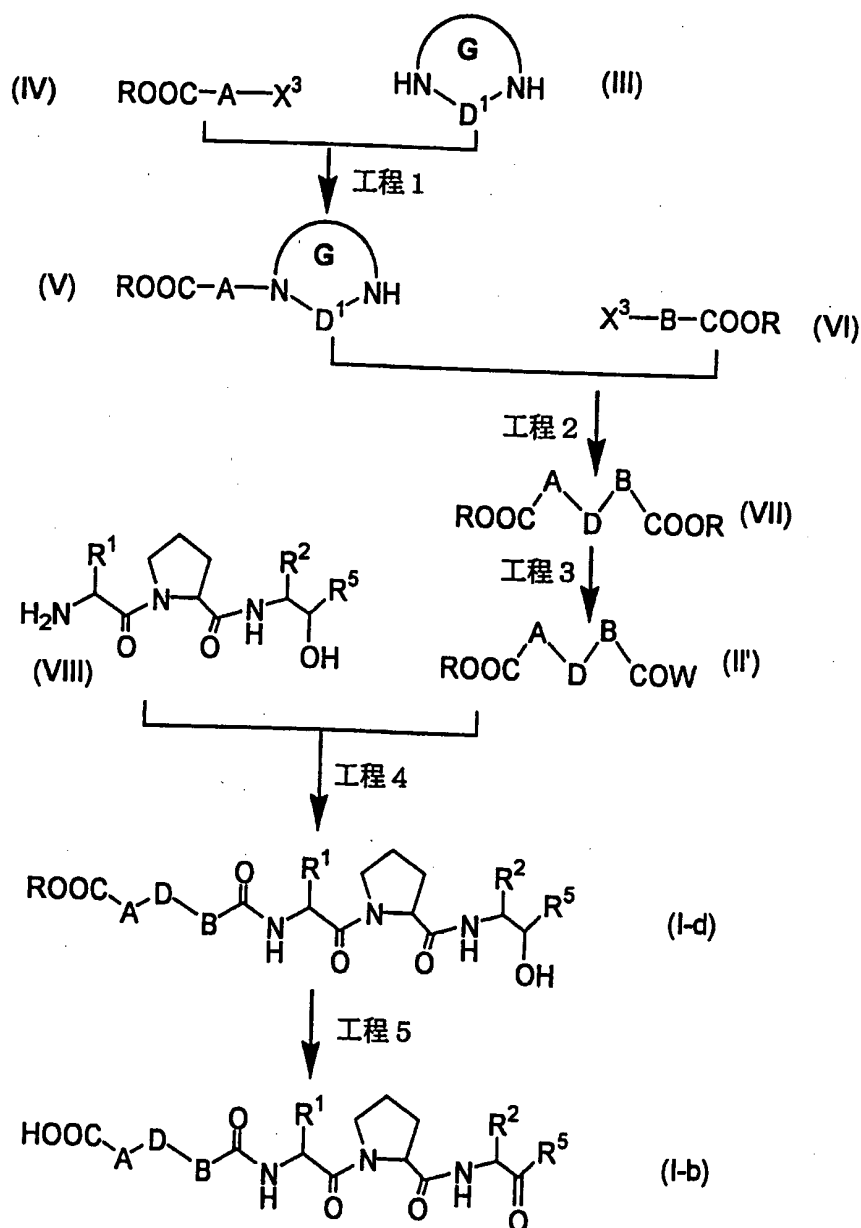
更に具体的には本発明化合物(I-a)および(II)は、後述の反応式〔反応式1〕に従って製造される。

〔反応式1〕においてカルボキシル保護基Rは、目的とする主反応に悪い影響を与えず、希望するときに他の部分構造を破壊することなく容易に脱離できるものならばいずれでもよい。カルボキシル保護基Rは、その脱離手段によりふたつに分類される。脱離手段のひとつは酸・塩基分解法であり、他のひとつは加水素分解法である。酸・塩基分解法により脱離するカルボキシル保護基としては、メチル、エチル、tert-ブチル、トリチル、メトキシメチル、ベンジル、フェニル、フェナシル等が挙げられ、加水素分解により脱離するカルボキシル保護基としてはベンジルやトリチル、ベンジルオキシメチル等が挙げられる。



また、〔反応式1〕におけるWは前述のとおりであるが、好ましくは水酸基やハロゲン原子であり、X<sub>3</sub>はハロゲン原子であり、その他の記号は前記に同じである。

## 〔反応式1〕



前記の〔反応式1〕において、工程1は、公知化合物(III)と(IV)とを反応させて化合物(V)となす工程である。本工程は、水素化ナトリウムやリチウムtert-ブトキシの如き塩基の存在下、無水ジメチルホルムアミドの如き溶媒中におい

て両原料化合物を混合攪拌することにより実施できる。本工程は0～45℃において0.5～20時間行われる。

工程2は工程1で製造される化合物(V)に化合物(VI)を反応させて化合物(VII)となす工程である。本工程は工程1と同様にして実施することができる。

5      ここにおいて、化合物(VI)におけるカルボキシル保護基Rは、化合物(IV)におけるそれと同一であってもよいが、相違する方が好ましい。例えば、一方がtert-ブチルの如き酸・塩基分解性基であるとき、他方はベンジルの如き加水素分解性基が採用される。

10      かくして得られる化合物(VII)は工程3の原料として使用される。工程3は化合物(VII)におけるBが結合している側のカルボキシル保護基Rを脱離し、Wが水酸基である化合物となし、これを必要に応じてハロゲン原子などに変換することにより実施できる。

15      カルボキシル保護基Rの脱離方法のひとつである酸・塩基分解反応は、-30～100℃、好ましくは0℃～室温において、溶媒中、前記化合物(VII)と酸または塩基とを接触させることにより実施できる。ここにおいて酸としてはトリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸などが挙げられ、塩基としては水酸化ナトリウムや炭酸ナトリウムなどが挙げられる。溶媒としては、水、エタノール、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエンまたはこれらの混合物などが挙げられる。

20      また、加水素分解によるカルボキシル保護基Rの脱離は、溶媒中、触媒の存在下、化合物(VII)を水素ガスで処理することにより有利に実施できる。触媒としては、白金、パラジウム、ラネーニッケルなどが挙げられ、溶媒としては酢酸エチルやエタノールが挙げられる。本加水素分解反応は約60℃以下、通常、室温で行われる。

25      なお、カルボキシル保護基の脱離によりWが水酸基である化合物(II')が得られたときは、所望によりこの水酸基を別な活性基やハロゲン原子に変換することは容易である。

かくして得られる化合物(II')は工程4の原料として使用される。

工程4は化合物(II')と化合物(VIII)とをアミド結合でもって結合させて本発

明化合物(I-d)を製造する工程である。すなわち本工程はペプチド製造の常法に従って実施できる。例えば、本工程4は、トリエチルアミンの如き塩基の存在下または非存在下、無溶媒または塩化メチレンやジメチルホルムアミドの如き溶媒中、化合物(II')と化合物(VIII)とを混合攪拌することにより実施できる。化合物(II')におけるWが水酸基であるときは、本工程4は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドやN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール、炭酸N,N'-ジスクシンイミジルの如き縮合剤の存在下に行うのが有利である。また、Wが水酸基であるとき、本工程はトリエチルアミンやN-メチルモルホリン、好ましくはN-メチルモルホリンのような第三級アミンの存在下、化合物(II')とエチルクロロホルメートとを反応させ、次いで化合物(VIII)を反応させることにより実施してもよい。

なお、化合物(VIII)の大部分は公知であり、公知でないものは、例えば後記実施例6もしくは7に記載の方法またはこれに準じる方法に従って製造することができる。

かくして得られる本発明化合物(I-d)(OH体)は新規であり、エラスターゼ阻害剤として有用な本発明化合物(I-b)(ケトン体)の直接の原料として次の工程5において使用される。工程5は化合物(I-d)の水酸基を酸化し、次いで所望によりカルボキシル保護基を先に説明した方法により脱離する工程である。本工程の酸化反応は塩化メチレンやジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエンの如き溶媒中、化合物(I-d)に酸化剤を作用させることにより実施できる。

酸化剤としてはヨードベンゼン誘導体であるデスマーチン(Dess-Martin)試薬が挙げられる。また、ジメチルスルホキシドの存在下における五酸化リンによる酸化、ジメチルスルホキシドの存在下における1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド- $\text{Cl}_2\text{CHCOOH}$ による酸化またはオキサロクロライドとトリエチルアミンの組み合わせによる酸化(スワン: Swern酸化)も有望な方法である。

全工程を通じて、D部分などに遊離のアミノ基やカルボキシル基が存在するときは、必要に応じてこれらの基を通常の保護基で保護しておき、所望の工程にお

いて当該保護基を脱離することが推奨される。

かくして得られる本発明化合物がエステル体であるときは所望によりカルボン酸体となしたり、カルボン酸体であるときは所望によりエステル体に導いたり、これらを塩に変換したりすることができる。また、本発明化合物が各種の異性体

5

発明を実施するための最良の形態

次に製造実施例および製剤実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

なお、以下の実施例においては、以下の意味を有する略号が使用されることもある。

10

t-Bu : tert-ブチル基

Bn : ベンジル基

LSIMS : 液体二次イオン質量分析

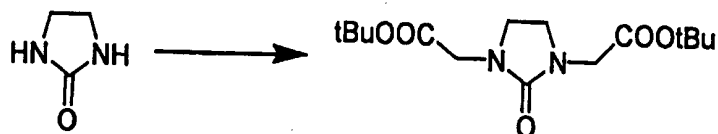
$^1\text{H-NMR}$  : プロトン核磁気共鳴分光分析

APCIMS (またはAPCI-MS) : 大気圧化学イオン化質量分析

15

IR : 赤外分光分析

実施例1 : 化合物(VII)の製造(工程1および2)



20

2-オキシイミダゾリジン0.30gおよびブromo酢酸tert-ブチル1.50gを含む無水ジメチルホルムアミド10mlに、氷冷下リチウムtert-ブトキシド0.60gを加え同温度で30分間攪拌し、次いで室温で1時間攪拌した。反応液を氷中に注ぎ、析出した結晶を水で洗った後送風乾燥した。粗結晶を酢酸エチルから再結晶して目的とする0.86gの1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニルメチル)-2-オキシイミダゾリジンを白色結晶として得た。

融点100~102℃

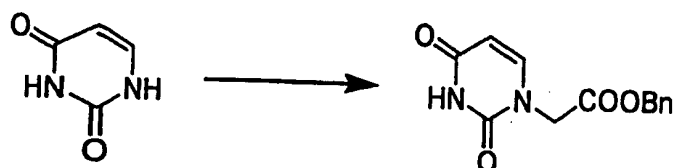
25

LSIMS (m/z) : 315 [(M+H) $^+$ ]

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.46 (18H, s), 3.54 (4H, s), 3.89 (4H, s)

## 実施例 2 : 化合物(VII)の製造(工程 1 および 2)

### 工程 1 : 化合物(V)の製造



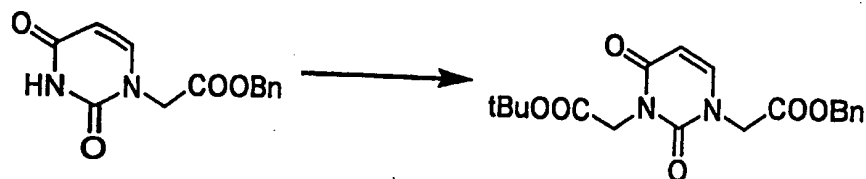
2, 4-ジオキソピリミジン 1.0 g を含む無水ジメチルホルムアミド溶液 10 ml にプロモ酢酸ベンジル 2.5 g および炭酸カリウム 2.5 g を加え、室温にて 1 5 時間撹拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄し、目的とする 1-ベンジロキシカルボニルメチル-2, 4-ジオキソピリミジン 1.4 g を無色結晶として得た。

融点 192-194℃

LSIMS ( $m/z$ ): 261 [(M+H)<sup>+</sup>]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 4.59 (2H, s), 5.20 (2H, s), 5.62 (1H, d), 7.37 (5H, m), 7.65 (1H, d), 11.4 (1H, s)

### 工程 2 : 化合物(VII)の製造

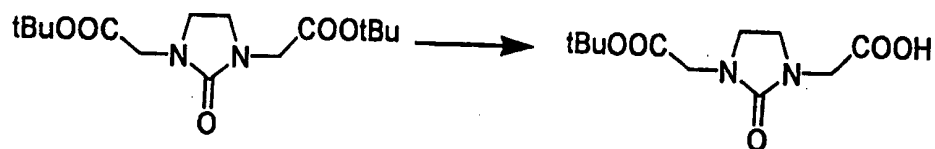


前工程で得た化合物 1.0 g を含む無水ジメチルホルムアミド 10 ml に、氷冷水素化ナトリウム(純度 60%) 0.18 g を徐々に加えた後、氷冷下 15 分間撹拌した。次いで、プロモ酢酸tert-ブチル 0.9 g を加え、室温で一時間撹拌後、反応液に飽和の塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1)〕により精製して目的とする 1-ベンジロキシカルボニルメチル-3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2, 4-ジオキソピリミジン 1.2 g を無色油状物として得た。

LSIMS ( $m/z$ ): 375 [(M+H)<sup>+</sup>]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.46 (9H, s), 4.51 (2H, s), 4.58 (2H, s), 5.21 (2H, s), 5.81 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.36 (5H, m)

実施例3：化合物(II)の製造(工程3)



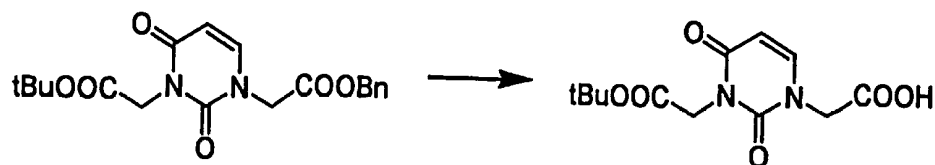
5 実施例1で得た1.14 gの1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニルメチル)-  
2-オキソイミダゾリジンを含むエタノールと水からなる等量混合液20 mlに水  
酸化カリウム0.22 gを加え70℃にて5時間攪拌した。エタノールを減圧留  
去した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで洗  
10 浄した。次いで水層を10%塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出  
液を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、析出結晶を酢酸エチル  
より再結晶して目的とする2-[(3-tert-ブトキシカルボニルメチル)-2-  
オキソ-1-イミダゾリジニル]酢酸0.30 gを無色結晶として得た。

融点：112-113℃

LSIMS ( $m/z$ ): 259 [(M+H)<sup>+</sup>]

15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.46 (9H, s), 3.53 (4H, s), 3.89 (2H, s), 4.01 (2H, s), 7.11 (1H, br s)

実施例4：化合物(II)の製造(工程3)



20 実施例2で得た1-ベンジルオキシカルボニルメチル-3-(tert-ブトキシ  
カルボニルメチル)-2,4-ジオキソピリミジン1.2 gを含む酢酸エチル20  
mlに20%水酸化パラジウム50 mgを加え、水素気流下室温にて1時間攪拌した。  
触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮し、目的とする2-(3-tert-ブトキシカ  
ルボニルメチル-2,4-ジオキソ-1-ピリミジニル)酢酸0.7 g (無色粉末)  
を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.46 (9H, s), 4.51 (2H, s), 4.59

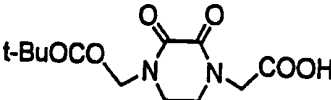
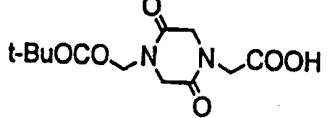
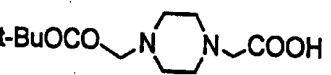
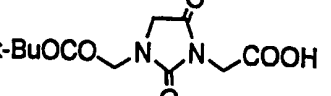
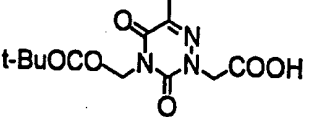
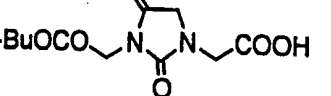
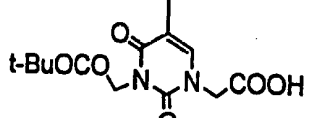
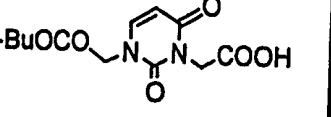
(2H, s), 5.86 (1H, d), 7.17 (1H, d)

実施例 5 : 化合物(II)の製造(工程 3)

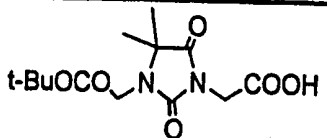
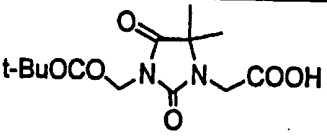
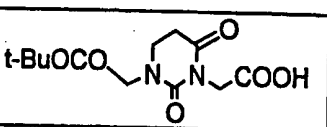
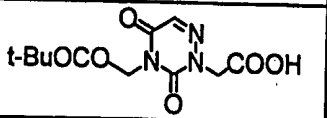
実施例 1 または 実施例 2 と同様にして得た化合物(VII)を実施例 3 または 実施例 4 と同様にして処理して次の第 5 表に示す化合物(II)を得た。

5

第 5 表 化合物(II)

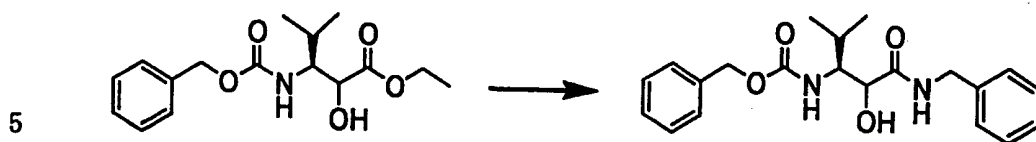
|       | 化合物   | 物性  |
|-------|---|---|
| II-4  |    | LSIMS (m/z) : 287 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ) :<br>1.47 (9H, s), 3.71 (4H, br s),<br>4.15 (2H, br s), 4.22 (2H, br s).                            |
| II-5  |    | LSIMS (m/z) : 287 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ) :<br>1.41 (9H, s), 3.32 (1H, br s),<br>4.06 (8H, m).  |
| II-6  |    | APCIMS (m/z) : 259 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ) :<br>1.46 (9H, s), 2.90 (4H, br s),<br>3.18 (2H, s), 3.32 (4H, br s),<br>3.51 (2H, s).             |
| II-7  |  | LSIMS (m/z) : 273 ([M+H] <sup>+</sup> )   |
| II-9  |  | LSIMS (m/z) : 300 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ) :<br>1.42 (9H, s), 2.17 (3H, s), 4.48<br>(2H, s), 4.60 (2H, s), 13.28 (1H,<br>br s).              |
| II-13 |  | LSIMS (m/z) : 273 ([M+H] <sup>+</sup> )   |
| II-15 |  | LSIMS (m/z) : 299 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ) :<br>1.48 (9H, s), 1.96 (3H, d), 4.49<br>(2H, s), 4.61 (2H, s), 6.98 (1H,<br>d).                    |
| II-16 |  | LSIMS (m/z) : 285 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD, δ) :<br>1.49 (9H, s), 4.42 (2H, s), 4.67<br>(2H, s), 5.83 (1H, d), 7.31 (1H,<br>d). |

(第5表のつづき)

|       |   |   |
|-------|---|---|
| II-17 |  | LSIMS (m/z) : 301 ([M+H] <sup>+</sup> ) |
| II-19 |  | LSIMS (m/z) : 301 ([M+H] <sup>+</sup> ) |
| II-20 |  | LSIMS (m/z) : 287 ([M+H] <sup>+</sup> ) |
| II-22 |  | LSIMS (m/z) : 286 ([M+H] <sup>+</sup> ) |

## 実施例6：化合物(VIII)の製造

## (1)ベンジルアミノ体の製造(ベンジルアミノ化)



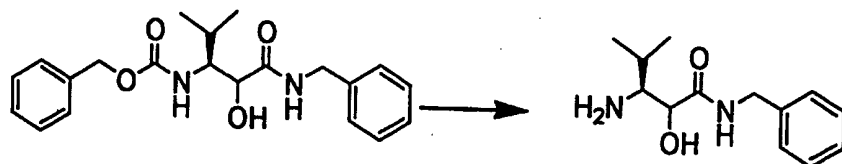
水素化リチウムアルミニウム1.2 gおよびテトラヒドロフラン200 mlからなる懸濁液を還流下1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、ベンジルアミン17.3 gを滴下した。続いて(3S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-メチル酪酸エチルエステル10 gを含むテトラヒドロフラン150 mlを滴下し、室温にて12時間攪拌した。反応溶液に注意深く水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：n-ヘキサン-酢酸エチル(1:1)〕により精製して目的とする(1S)-3-ベンジルアミノ-1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-イソプロピル-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン9.2 gを無色油状物として得た。

LSIMS (m/z): 371 [(M+H)<sup>+</sup>]<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.96 (3H, d), 1.02 (3H, d), 2.23



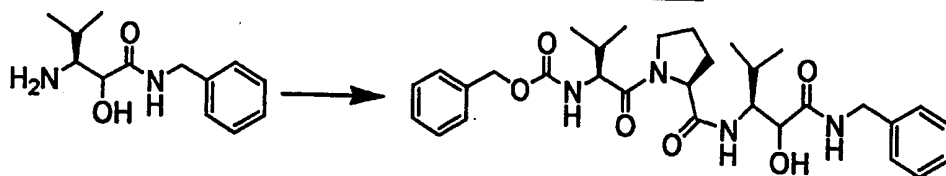
(1H, m), 3.47 (1H, br t), 4.23-4.55 (4H, m), 5.01 (2H, s), 5.19 (1H, m), 5.59 (1H, m), 7.06-7.44 (10H, m)

(2)原料OH体の製造(アミノ保護基の脱離)



5 前工程で得た化合物 9.2 g を含むエタノール 200 ml に 20% 水酸化パラジウムを触媒量加え、室温にて加水素分解した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮し、目的とする (1S)-1-アミノ-3-ベンジルアミノ-1-イソプロピル-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン 5.9 g を無色油状物として得た。本品は精製することなく次の反応に付した。

10 (3)アミノ基が保護された化合物(VIII)の製造(アミド化)

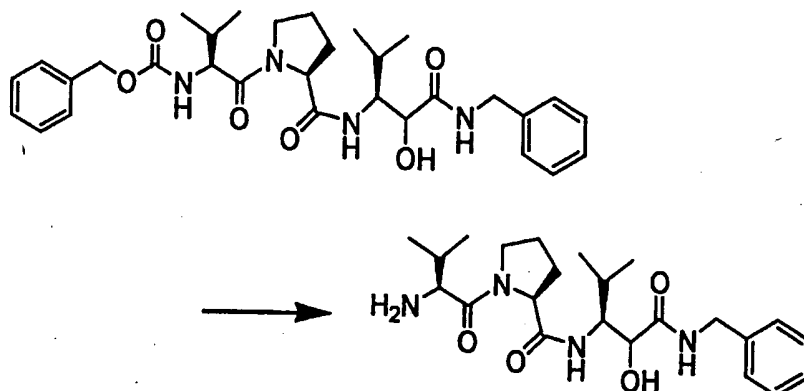


前工程で得た化合物 5.9 g を含む塩化メチレン 200 ml に N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-バリル-L-プロリン 9.7 g および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 5.3 g を加え、室温にて 12 時間攪拌したのち室温にて減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、1 mol/リッター 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-メタノール(100:1)〕により精製して目的とする N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリル-N-[(1S)-3-ベンジルアミノ-2-ヒドロキシ-1-イソプロピル-3-オキソプロピル]-L-プロリンアミド 7.5 g を無色油状物として得た。

LSIMS (m/z): 567 [(M+H)<sup>+</sup>]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.79-1.06 (12H, m), 1.77-2.35 (5H, m), 3.56 (1H, m), 3.73 (1H, m), 4.23-4.45 (4H, m), 5.06 (1H, d), 5.11 (1H, d), 5.48 (1H, br t), 7.17-7.42 (10H, m)

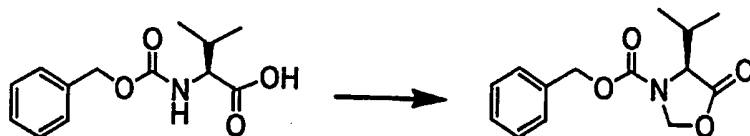
## (4) 化合物(VIII)の製造(アミノ保護基の脱離)



前工程で得た化合物 9. 2 g のエタノール 200 ml 溶液に 20% 水酸化パラジウムを触媒量加え、水素気流下室温にて 1 時間攪拌した。触媒を濾別後、濾液を減圧濃縮し目的とする L-バリン-N-[(1S)-(3-ベンジルアミノ-1-イソプロピル-2-ヒドロキシ-3-オキシプロピル)-L-プロリンアミド] 5.9 g を無色油状物として得た。本品は精製することなく実施例 10 の原料として用いた。

## 実施例 7 : 化合物(VIII)の製造

## 10 (1) 原料オキサゾリゾン誘導体の製法(環化)



N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリン 25.1 g (0.1 mol) のトルエン溶液 500 ml にパラホルムアルデヒド 4.0 g および p-トルエンスルホン酸・1水和物 1.0 g を加え、30 分加熱還流した。その間、Dean-Stark 管で水を除去した。反応液を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をトルエンから再結晶して、(4S)-4-イソプロピル-5-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸ベンジルエステル 25.0 g (収率 95%) を得た。

融点 54~55℃

20  $[\alpha]_D^{24} + 98.2^\circ (c=1.0, \text{クロロホルム})$

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1786, 1691

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32-7.41 (5H, m), 5.15-5.60 (4H, m), 4.23 (1H, brs), 2.35 (1H, m), 1.08 (3H, d,  $J=6.78$  Hz), 1.01 (3H, d,  $J=6.78$  Hz)

APCI-MS: 264 ( $\text{MH}^+$ )

5 (2) 5-トリフルオロメチルオキサゾリジン誘導体の製法( $\text{CF}_3$ 化)



前項で得た(4S)-4-イソプロピル-5-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸ベンジルエステル5g(0.019mol)をテトラヒドロフラン15mlに溶解し、フッ化セシウム0.58g(0.0038mol)を加えた後、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン3.5ml(0.024mol)をゆっくり加え室温にて30分攪拌した。

続いて、上記テトラヒドロフラン溶液にメタノール15mlを加え5分攪拌後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 $n$ -ヘキサノ-酢酸エチル(15:1→10:1)で溶出・精製した後、ジイソプロピルエーテルから再結晶して(4S,5S)-5-ヒドロキシ-4-イソプロピル-5-トリフルオロメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸ベンジルエステル5.83g(収率92%)を得た。

融点73~74℃。

$[\alpha]_D^{24} + 48.2$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)。

20  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34-7.40 (5H, m), 5.42 (1H, brs), 5.20 (1H, d,  $J=12.3$  Hz), 5.15 (1H, d,  $J=12.3$  Hz), 4.84 (1H, d,  $J=4.92$  Hz), 4.22 (1H, brs), 3.63 (1H, brs), 2.17 - 2.26 (1H, m), 1.05 (3H, d,  $J=5.67$  Hz), 1.00 (3H, d,  $J=6.75$  Hz)。

APCI-MS: 334 ( $\text{MH}^+$ )。

25 (3) 5-トリフルオロメチル誘導体の製法(開環)



前項で得たエステル5.0g(0.015mol)のt-ブチルメチルエーテル溶液20mlを塩化亜鉛2.0g(0.015mol)および水素化ホウ素ナトリウム1.1g(0.029mol)を含むt-ブチルメチルエーテル溶液80mlに滴下し、室温にて15時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液80mlを加え、酢酸エチル50mlで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、メタノールおよび水の各25mlと炭酸カリウム3.1gを加え、1時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、水50mlを加え、酢酸エチル50mlで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取した後、ヘキサンにて洗浄しN-[(1S, 2S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシー-1-(イソプロピル)プロピル]カルバミン酸ベンジルエステル3.0g(収率87%)を得た。

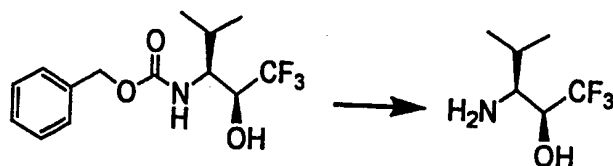
融点103~104℃。

$[\alpha]_D^{24} - 22.3$  (c=1.0, クロロホルム)。

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.26-7.45 (5H, m), 5.14 (1H, d, J=12.1 Hz), 5.10 (1H, d, J=12.1 Hz), 4.84 (1H, d, J=9.0 Hz), 3.99 - 4.15 (1H, m), 3.81 (2H, m), 1.90 - 2.07 (1H, m), 1.01 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.96 (3H, J=6.6 Hz)。

APCI-MS: 306 (MH<sup>+</sup>)。

#### (4)原料OH体の製造(アミノ保護基の脱離)



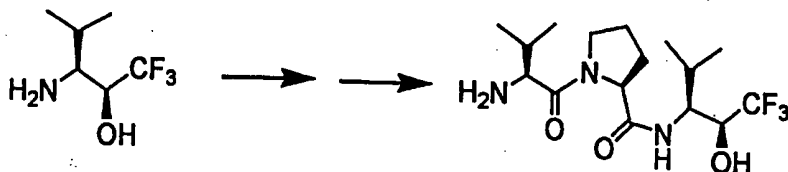
前項と同様にして得たN-[(1S, 2S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシー-1-(イソプロピル)プロピル]カルバミン酸ベンジルエステル740g(2.42mol)を酢酸エチル1500mlに溶解し、20%水酸化パラジウム30

gを加え、水素気流下室温で7時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧で濃縮して(2S, 3S)-3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-メチル-2-ペンタノール420g(収率:定量的)を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3): \delta 3.95\text{--}4.02$  (1H, m),  $2.56\text{--}2.63$  (1H, m),  $1.77\text{--}1.92$  (1H, m),  $1.01$  (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $0.99$  (3H, d,  $J=6.6$  Hz)

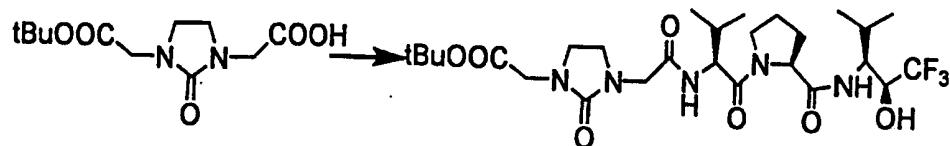
APCI-MS: 172 ( $\text{MH}^+$ )

(5)化合物(VIII)の製造(アミド化/アミノ保護基の脱離)



前項で得た(2S, 3S)-3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-メチル-2-ペンタノールとN-(ベンジルオキシカルボニル)-L-バリル-L-プロリンとを実施例6(3)と同様にして反応させ、そして、生成物を実施例6(4)と同様に処理してアミノ保護基であるベンジルオキシカルボニルを脱離して目的とするL-バリル-N-[(1S, 2S)-3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-ヒドロキシプロピル]-L-プロリンアミド塩酸塩を得た。

実施例8:化合物(I-d-1)の製造(工程4)

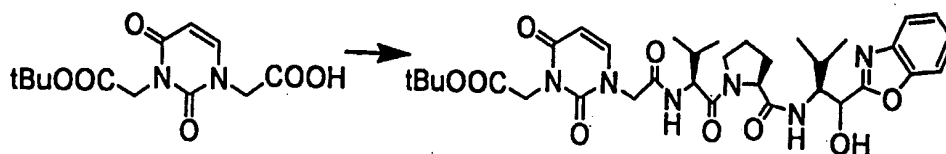


実施例3で得た2-[(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)]酢酸33gおよび実施例7-(5)で得たL-バリル-N-[(1S, 2S)-(3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-ヒドロキシプロピル)]-L-プロリンミド塩酸塩46.4gを含む塩化メチレン1000mlに1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩41.4gおよびトリエチルアミン38.5gを加え、室温にて12時間攪拌したのち室温にて減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、1mol/リッター塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フイー〔溶媒：クロロホルム-メタノール(100:3)〕により精製して目的とする2-(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S,2S)-(3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-ヒドロキシプロピル)]-L-プロリンアミド79.5 gを無色油状物として得た。

APCIMS (m/z): 608 [(M+H)<sup>+</sup>]

実施例9：化合物(I-d-2)の製造(工程4)



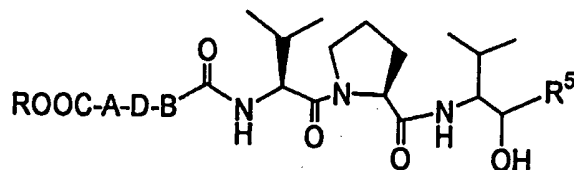
L-バリル-N-[(1S)-2-(2-ベンツオキサゾリル)-1-イソプロピル-2-ヒドロキシエチル]-L-プロリンアミド1.0 gを含むピリジン20 mlに実施例4で得た2-(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2,4-ジオキソ-1-ピリミジニル)酢酸0.7 gおよび1-エチル-3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩0.6 gを加え、室温にて15時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1 mol/リッター塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的とする2-(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2,4-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-2-(2-ベンツオキサゾリル)-1-イソプロピル-2-ヒドロキシエチル]-L-プロリンアミド1.5 gを粉末物として得た。

LSIMS (m/z): 683 [(M+H)<sup>+</sup>]

実施例10：化合物(I-d)の製造(工程4)

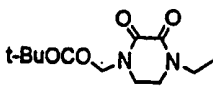
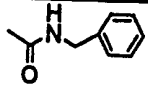
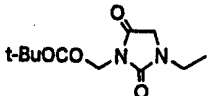
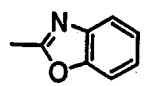
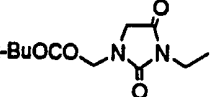
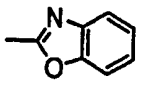
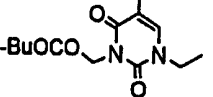
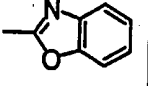
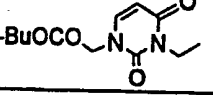
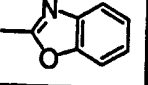
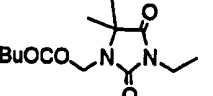
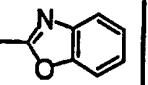
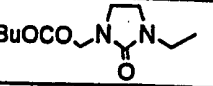
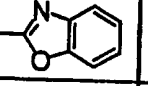
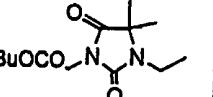
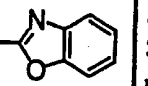
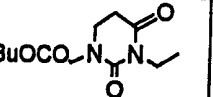
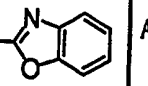
実施例6もしくは7で製造した化合物(VIII)を実施例8もしくは9と同様に処理して次の第6表に示す化合物(I-d)を得た。

第6表 化合物 I - d



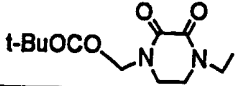
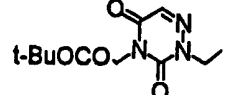
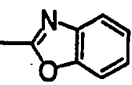
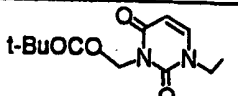
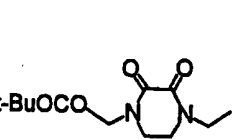

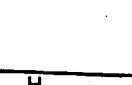
| 番号   | ROOC-A-D-B- | R <sup>5</sup>      | 物性   |
|------|-------------|---------------------|--|
| Id3  |             |                     | LSIMS (m/z) : 699 ([M+H] <sup>+</sup> )  |
| Id4  |             |                     | LSIMS (m/z) : 685 ([M+H] <sup>+</sup> )  |
| Id5  |             |                     | LSIMS (m/z) : 685 ([M+H] <sup>+</sup> )  |
| Id6  |             |                     | APCIMS (m/z) : 657 ([M+H] <sup>+</sup> )   |
| Id7  |             | CF <sub>3</sub>     | APCIMS (m/z) : 622 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.92-1.00 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.97-2.24 (5H, m), 3.62-3.85 (3H, m), 4.06-4.10 (3H, m), 4.20-4.38 (2H, m), 4.47-4.53 (1H, m), 4.60-4.67 (1H, m), 4.86 and 5.02 (1H, each d), 6.91 and 7.15 (1H, each d), 7.34 (1H, d). |
| Id9  |             |                     | APCIMS (m/z) : 698 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.82-1.08 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.74-2.52 (8H, m), 3.48-3.73 (2H, m), 3.95-4.78 (7H, m), 5.01-5.33 (1H, m), 6.96-7.89 (6H, m).  |
| Id11 |             | -COOCH <sub>3</sub> | LSIMS (m/z) : 624 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.86-1.04 (12H, m), 1.45 (9H, s), 1.87-2.06 (5H, m), 3.61-3.76 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.08-4.69 (8H, m), 5.82 (1H, d), 7.03-7.18 (2H, m), 7.21 (1H, d).  |

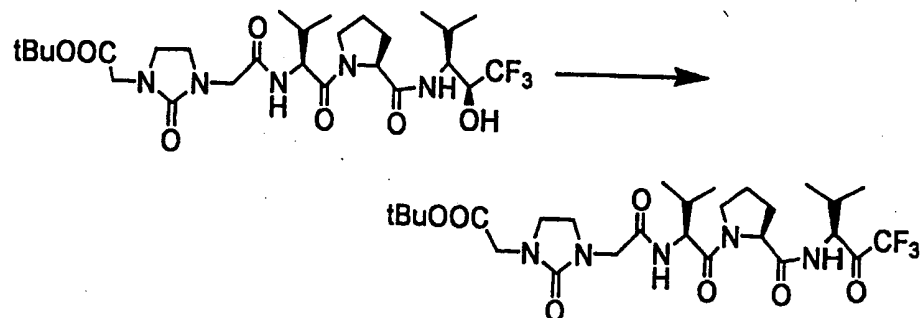
(第6表のつづき)

|      |   |   |   |
|------|---|---|---|
| Id12 |    |    | LSIMS (m/z) : 701 ([M+H] <sup>+</sup> )   |
| Id13 |    |    | APCIMS (m/z) : 671 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.82-1.01 (12H, m), 1.45 (9H, s), 1.58-2.05 (8H, m), 3.51-4.34 (9H, m), 4.54-4.67 (2H, m), 5.00-5.33 (1H, m), 7.15-7.84 (7H, m).                             |
| Id14 |    |    | APCIMS (m/z) : 671 ([M+H] <sup>+</sup> )  |
| Id15 |    |    | LSIMS (m/z) : 697 ([M+H] <sup>+</sup> )   |
| Id16 |    |    | LSIMS (m/z) : 683 ([M+H] <sup>+</sup> )   |
| Id17 |  |  | APCIMS (m/z) : 699 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.84-0.99 (12H, m), 1.42 (6H, s), 1.46 (9H, s), 1.58-2.20 (6H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.17-4.82 (6H, m), 5.08-5.32 (1H, m), 7.28-7.74 (6H, m). |
| Id18 |  |  | LSIMS (m/z) : 657 ([M+H] <sup>+</sup> )   |
| Id19 |  |  | LSIMS (m/z) : 699 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.81-1.03 (12H, m), 1.44 (15H, s), 1.66-2.53 (6H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 4.04-4.22 (4H, m), 4.50-4.60 (2H, m), 5.13-5.28 (2H, m), 7.29-7.66 (6H, m).          |
| Id20 |  |  | APCIMS (m/z) : 685 ([M+H] <sup>+</sup> )  |



(第6表のつづき)

|      |   |   |  |
|------|---|---|--|
| Id21 |  | COOCH <sub>3</sub>  | LSIMS (m/z) : 626 ([M+H] <sup>+</sup> )  |
| Id22 |  |  | LSIMS (m/z) : 684 ([M+H] <sup>+</sup> )  |
| Id23 |  | CF <sub>3</sub>   | APCIMS (m/z) : 634 ([M+H] <sup>+</sup> )   |
| Id24 |  | CF <sub>3</sub>   | LSIMS (m/z) : 636 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.92-1.03 (12H, m), 1.45 (9H, s),<br>2.00-2.23 (6H, m), 3.62-3.84 (2H, m),<br>4.04-4.87 (7H, m),<br>5.82 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.49-7.52 (1H, m). |
| Id25 |  |  | LSIMS (m/z) : 673 ([M+H] <sup>+</sup> )  |

実施例 11 : 化合物(I-b-1)の製造(工程5)工程5-1 : ケトン体の製造(酸化)

5

10

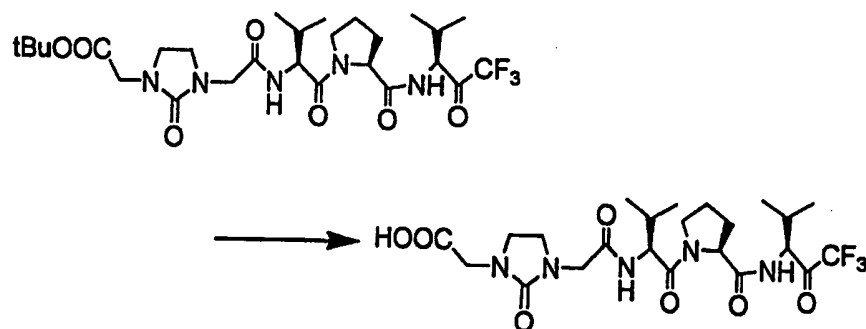
実施例8で得た2-(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S, 2S)-3, 3, 3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-ヒドロキシプロピル]-L-プロリンアミド79.5gを含む塩化メチレン1000mlにデスマーチン(Dess-Martin)試薬112.3gを加え室温にて1時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒

を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-メタノール(100:3)〕により精製して目的とする2-(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-(3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル)]-L-プロリンアミド67.2gを無色油状物として得た。

APCIMS (m/z): 606 [(M+H)<sup>+</sup>]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.83-1.02 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.89-2.32 (6H, m), 3.48-4.06 (10H, m), 4.58 (1H, dd), 4.64 (1H, dd), 4.84 (1H, dd), 7.35 (1H, d), 7.72 (1H, d)

工程5-2: 化合物(I-b)の製造(カルボキシル保護基の脱離)



前工程(5-1)で得たエステル体34.9gを含む塩化メチレン200mlに、室温にてトリフルオロ酢酸200mlを加え、室温にて1時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出する結晶をろ取し、酢酸エチルから結晶化し、さらに酢酸エチル-メチルエチルケトンから再結晶して目的とする2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド17.3gを無色結晶として得た。高速液体クロマトグラフィー分析によれば本品の純度は98.71%であり、0.78%の異性体が混在していることが分かった。

融点177-178℃

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -63.0° (c=1.0, クロロホルム)

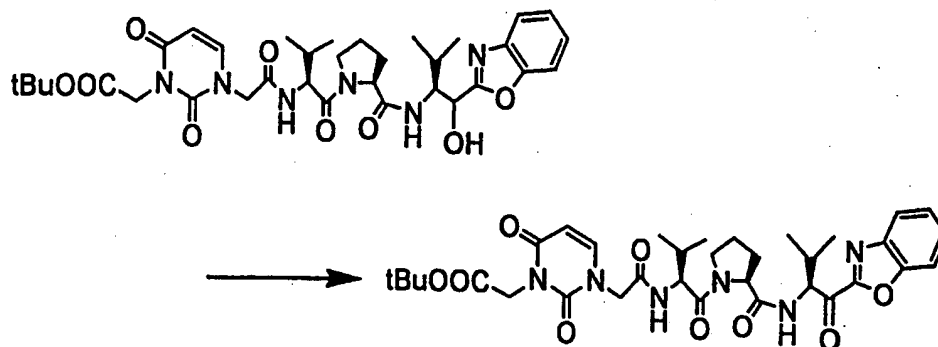
APCIMS (m/z): 550 [(M+H)<sup>+</sup>]

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.85-1.02 (12H, m), 1.90-2.31

(6H, m), 3.51 (4H, m), 3.68 (1H, m), 3.81-4.13 (5H, m), 4.58 (2H, m),  
4.92 (1H, dd), 7.45 (2H, m)

実施例 12 : 化合物 (I-b-2) の製造 (工程 5)

工程 5-1 : ケトン体の製造 (酸化)

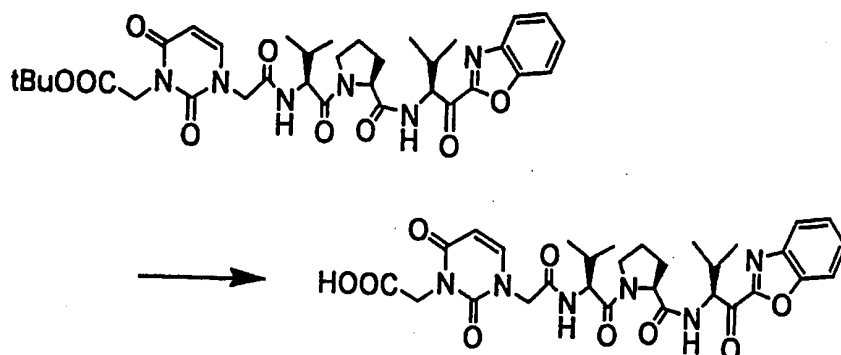


5 実施例 9 で得た 2-(3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2,4-ジオキソ  
-1-ピリミジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-2-(2-ベンツオ  
キサゾリル)-1-イソプロピル-2-ヒドロキシエチル]-L-プロリンアミド  
1.5 g を含む塩化メチレン 30 ml に t-ブチルアルコール 0.16 g およびデス  
10 マーチン (Dess-Martin) 試薬 1.9 g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を  
飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。本抽出液を飽和  
チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水  
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、目的とする 2-  
15 (3-tert-ブトキシカルボニルメチル-2,4-ジオキソ-1-ピリミジニル)  
アセチル-L-バリル-N-[(1S)-2-(2-ベンツオキサゾリル)-1-イ  
ソプロピル-2-オキソエチル]-L-プロリンアミド 1.2 g を粉末物として得  
た。

LSIMS (m/z): 681 [(M+H)<sup>+</sup>]

20 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.90-1.09 (12H, m), 1.44 (9H, s),  
1.90-2.30 (5H, m), 2.50 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.26 (1H,  
d), 4.54-4.75 (5H, m), 5.69 (1H, dd), 5.83 (1H, d), 7.42-7.57 (4H, m),  
7.66 (1H, d), 7.91 (1H, d)

工程 5-2 : 化合物 (I-b) の製造 (カルボキシル保護基の脱離)



前工程(5-1)で得たエステル体1.2 gを含む塩化メチレン溶液30 mlにトリフルオロ酢酸を15 mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣にエーテルを加えて粉末化させ、ジクロロエタンを用い再結晶を行い目的とする2-(3-カルボキシメチル-2,4-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-2-(2-ベンツオキサゾリル)-1-イソプロピル-2-オキソエチル]-L-プロリンアミド1.2 gを粉末物として得た。高速液体クロマトグラフィー分析によれば本品の純度は92%であり、7.1%の異性体が混在していることが分かった。

融点135-140℃

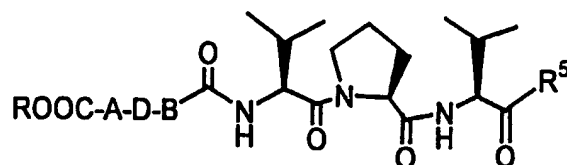
LSIMS (m/z): 625 [(M+H)<sup>+</sup>]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 0.85-1.05 (12H, m), 1.70-2.05 (5H, m), 2.38 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.64 (1H, m), 4.32 (1H, dd), 4.40-4.55 (5H, m), 5.28 (1H, dd), 5.75 (1H, d), 7.55 (1H, dd), 7.64 (2H, m), 7.90 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.45 (2H, m), 12.9 (1H, s)

#### 実施例13: 化合物(I-b)の製造(工程5)

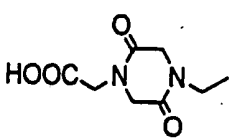
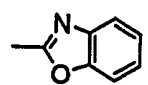
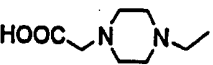
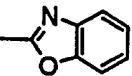
実施例11もしくは12と同様にして次の第7表に示す化合物(I-b)を得た。

第7表 化合物 I - b



| 番号   | ROOC-A-D-B-     | R <sup>5</sup> | 物性   |
|------|-----------------|----------------|--|
| Ib3  |                 |                | LSIMS (m/z) : 641 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.75-1.06 (12H, m), 1.88-2.50 (6H, m), 3.65 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.35-4.69 (7H, m), 4.94 (1H, d), 5.82 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.18-7.40 (5H, m).   |
| Ib3' | 同上の<br>t-Buエステル | 同上             | LSIMS (m/z) : 697 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.83 (3H, d), 0.88-1.07 (9H, m), 1.45 (9H, s), 1.86-2.28 (5H, m), 2.38 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.47 (2H, d), 4.54-4.72 (5H, m), 5.29 (1H, dd), 5.81 (1H, d), 7.18-7.41 (8H, m), 7.47 (1H, d). |
| Ib4  |                 |                | LSIMS (m/z) : 627 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.82-1.13 (12H, m), 1.90-2.73 (6H, m), 3.56-3.90 (6H, m), 4.13-4.36 (4H, m), 4.54-4.69 (2H, m), 5.64 (1H, dd), 7.39 (1H, br d), 7.47 (1H, t), 7.55 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.74 (1H, br d), 7.91 (1H, d).                 |
| Ib4' | 同上の<br>t-Buエステル | 同上             | LSIMS (m/z) : 683 ([M+H] <sup>+</sup> )  |

(第7表のつづき)

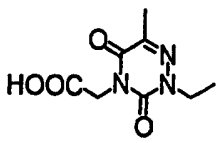
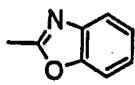
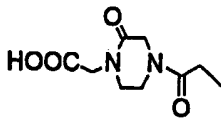
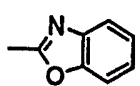
|          |   |   |   |
|----------|---|---|---|
| Ib5      |    |    | LSIMS (m/z) : 627 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.86-1.11 (12H, m), 1.91-2.25 (5H, m), 2.51 (1H, m), 3.19 (1H, br s), 3.69 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.00-4.31 (8H, m), 4.55-4.69 (2H, m), 5.65 (1H, dd), 7.36-7.59 (3H, m), 7.66 (2H, d), 7.91 (1H, d).                               |
| Ib5'     | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | LSIMS (m/z) : 683 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.82-1.16 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.90-2.29 (5H, m), 2.50 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.87-4.42 (8H, m), 4.65 (1H, br t), 4.73 (1H, br t), 5.69 (1H, dd), 7.48 (1H, br t), 7.54 (1H, br t), 7.66 (1H, br d), 7.91 (1H, d). |
| ☆<br>Ib6 |  |  | LSIMS (m/z) : 599 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ):<br>0.84-1.00 (12H, m), 1.71-2.06 (5H, m), 2.39 (1H, m), 3.29-4.03 (14H, m), 4.37 (1H, dd), 4.51 (1H, m), 5.28 (1H, dd), 7.56 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.47 (1H, m), 8.69 (1H, m).                        |
| Ib6'     | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | APCIMS (m/z) : 655 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.92-1.14 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.60-2.73 (14H, m), 3.00-3.15 (4H, m), 3.68 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.57-4.76 (2H, m), 5.58 (1H, m), 7.21-7.93 (6H, m).   |

☆2HC1塩

(第7表のつづき)

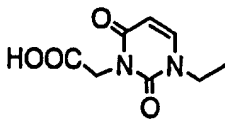
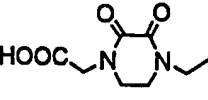
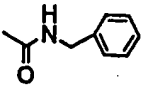
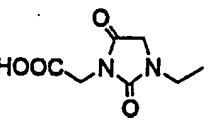
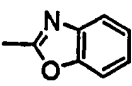
|      |   |                 |   |
|------|---|-----------------|---|
| Ib7  | <br>HOOC-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(=O)N(Et)                         | CF <sub>3</sub> | APCIMS (m/z) : 564 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ):<br>0.77-0.94 (12H, m), 1.69-2.23<br>(6H, m), 3.53-3.72 (2H, m),<br>4.04-4.12 (6H, m), 4.30-4.63<br>(4H, m), 8.40 (1H, d), 8.61<br>(1H, d), 13.02 (1H, br s).  |
| Ib7' | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上              | APCIMS (m/z) : 620 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.86-1.08 (12H, m), 1.48 (9H,<br>s), 1.70-2.46 (6H, m), 3.60-<br>3.80 (2H, m), 4.07 (2H, s),<br>4.10 (2H, s), 4.19-4.34 (2H,<br>m), 4.62-4.70 (2H, m), 4.86 and<br>4.93 (1H, each dd), 6.89 and<br>7.04 (1H, each d), 7.58 and<br>7.81 (1H, each d). |
| Ib8  | <br>HOOC-CH <sub>2</sub> -C(=O)-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(=O)-CH <sub>2</sub> -COOH |                 | LSIMS (m/z) : 655 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ):<br>0.83-1.00 (12H, m), 1.71-2.09<br>(5H, m), 2.39 (1H, m), 3.34-<br>3.56 (14H, m), 3.69 (1H, m),<br>4.33 (1H, dd), 4.50 (1H, m),<br>5.29 (1H, m), 7.55 (1H, dd),<br>7.65 (1H, dd), 7.90 (1H, d),<br>8.02 (1H, d), 8.26 (1H, m),<br>8.43 (1H, m).       |
| Ib8' | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上              | LSIMS (m/z) : 711 ([M+H] <sup>+</sup> )   |

(第7表のつづき)

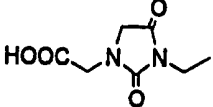
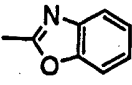
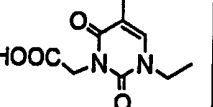
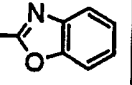
|       |   |   |  |
|-------|---|---|--|
| Ib9   |    |    | APCIMS (m/z) : 640 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ):<br>0.85-1.01 (12H, m), 1.71-2.06 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.36-2.42 (1H, m), 3.48-3.66 (2H, m), 4.31 (1H, dd), 4.47 (2H, s), 4.52 (1H, dd), 4.60 (2H, s), 5.28 (1H, dd), 7.53-7.68 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.46 (2H, m). |
| Ib9'  | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | APCIMS (m/z) : 696 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.92-1.14 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.98-2.23 (5H, m), 2.26 (3H, s), 2.44-2.55 (1H, m), 3.64-3.79 (2H, m), 4.51-4.77 (6H, m), 5.66 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 7.43-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d).                             |
| Ib10  |  |  | LSIMS (m/z) : 641 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ):<br>0.85-1.00 (12H, m), 1.71-2.06 (5H, m), 2.39 (1H, m), 3.33-4.16 (12H, m), 4.32 (1H, m), 4.50 (1H, m), 5.31 (1H, m), 7.55 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.29 (1H, m), 8.43 (1H, d).             |
| Ib10' | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | LSIMS (m/z) : 697 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.92-1.13 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.85-2.55 (6H, m), 3.38-4.31 (12H, m), 4.55-4.79 (2H, m), 5.59 (1H, m), 7.43-7.92 (6H, m).   |



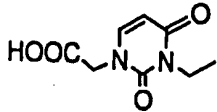
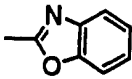
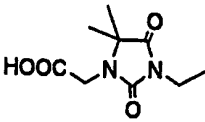
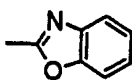
(第7表のつづき)

|       |   |   |   |
|-------|---|---|---|
| Ib11  |    | $\text{COOCH}_3$  | APCIMS (m/z) : 566 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )<br>$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6$ -DMSO, $\delta$ ): 0.81-0.92 (12H, m), 1.69-2.27 (7H, m), 3.77 (3H, s), 4.31-4.61 (7H, m), 5.74 (1H, d), 7.66 (1H, d), 8.38-8.48 (2H, m).  |
| Ib11' | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | APCIMS (m/z) : 622 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )<br>$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ): 0.79-1.06 (12H, m), 1.46 (9H, s), 1.93-2.32 (5H, m), 3.59-3.75 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.24-4.56 (2H, m), 4.58 (4H, s), 5.08 (1H, dd), 5.82 (1H, d), 6.72 (1H, d), 7.20 (1H, d).                             |
| Ib12  |   |   | LSIMS (m/z) : 643 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )<br>$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6$ -DMSO, $\delta$ ): 0.73-1.00 (12H, m), 1.67-2.30 (6H, m), 4.00-4.20 (5H, m), 4.23-4.42 (4H, m), 4.49 (1H, m), 4.95 and 5.01 (1H, each dd), 8.16 (1H, d), 8.32 (1H, d), 9.24 (1H, t).  |
| Ib12' | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | LSIMS (m/z) : 699 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )   |
| Ib13  |  |  | APCIMS (m/z) : 613 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )<br>$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6$ -DMSO, $\delta$ ): 0.83-1.01 (12H, m), 1.72-2.09 (5H, m), 2.36-2.42 (1H, m), 3.51-3.74 (2H, m), 4.05-4.14 (6H, m), 4.34 (1H, t), 4.52 (1H, dd), 5.29 (1H, dd), 7.53-7.69 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.37 (1H, d), 8.44 (1H, d). |
| Ib13' | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | APCIMS (m/z) : 669 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  |

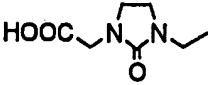
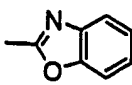
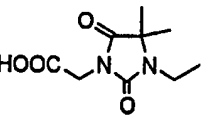
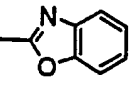
(第7表のつづき)

|       |   |   |  |
|-------|---|---|--|
| Ib14  |    |    | APCIMS (m/z) : 613 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ):<br>0.84-1.01 (12H, m), 1.72-2.04 (5H, m), 2.35-2.40 (1H, m), 3.49-3.69 (2H, m), 4.04-4.12 (6H, m), 4.31 (1H, t), 4.52 (1H, dd), 5.26-5.30 (1H, m), 7.53-7.68 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.41 (1H, d), 8.43 (1H, d), 13.03 (1H, br s). |
| Ib14' | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | APCIMS (m/z) : 669 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 0.91-1.14 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.98-2.26 (6H, m), 2.46-2.52 (1H, m), 3.65-3.78 (2H, m), 4.07 (2H, s), 4.10 (2H, s), 4.21-4.35 (2H, m), 4.42-4.64 (2H, m), 5.58-5.69 (1H, m), 6.94 (1H, d), 7.43-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d).       |
| Ib15  |  |  | LSIMS (m/z) : 639 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ):<br>0.86-1.01 (12H, m), 1.68-2.04 (5H, m), 1.81 (3H, s), 2.38 (1H, m), 3.36-3.68 (6H, m), 4.31 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 5.28 (1H, dd), 7.53-7.68 (3H, m), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.45 (2H, m).                                  |
| Ib15' | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | APCIMS (m/z) : 695 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 0.84-1.13 (12H, m), 1.45 (9H, s), 1.96 (3H, s), 1.94-2.26 (5H, m), 2.51 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.79 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.56-4.72 (5H, m), 5.68 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.44-7.68 (5H, m), 7.91 (1H, d).                           |

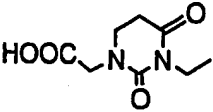
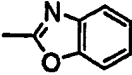
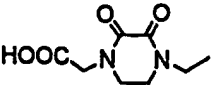
(第7表のつづき)

|       |   |   |   |
|-------|---|---|---|
| Ib16  |    |    | LSIMS (m/z) : 625 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ):<br>0.82-1.01 (12H, m), 1.71-2.05 (5H, m), 2.38 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.62 (1H, m), 4.29 (1H, dd), 4.41-4.52 (5H, m), 5.27 (1H, dd), 5.75 (1H, d), 7.55 (1H, ddd), 7.65 (1H, ddd), 7.72 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.47 (1H, d). |
| Ib16' | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | LSIMS (m/z) : 681 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.92-1.13 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.87-2.32 (5H, m), 2.48 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.60-4.77 (4H, m), 5.63 (1H, dd), 5.83 (1H, d), 6.78 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.43-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d).                               |
| Ib17  |  |  | LSIMS (m/z) : 641 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ):<br>0.84-1.01 (12H, m), 1.31 (6H, s), 1.71-2.07 (5H, m), 2.34-2.42 (1H, m), 3.49-3.65 (2H, m), 4.04-4.06 (4H, m), 4.35 (1H, dd), 4.52 (1H, dd), 5.28 (1H, dd), 7.53-7.68 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.36 (1H, d), 8.45 (1H, d), 12.83 (1H, br d).            |
| Ib17' | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | LSIMS (m/z) : 697 ([M+H] <sup>+</sup> )   |

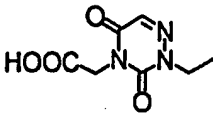
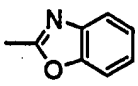
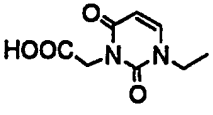
(第7表のつづき)

|       |   |   |  |
|-------|---|---|--|
| Ib18  |  |  | LSIMS (m/z) : 599 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ) : 0.82-1.13 (12H, m), 1.88-2.28 (5H, m), 2.50 (1H, m), 3.25-3.74 (5H, m), 3.82-4.12 (5H, m), 4.54-4.71 (2H, m), 5.65 (1H, m), 7.35-7.59 (4H, m), 7.66 (1H, d), 7.91 (1H, d)  |
| Ib18' | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | LSIMS (m/z) : 655 ([M+H] <sup>+</sup> )  |
| Ib19  |  |  | APCIMS (m/z) : 641 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ) : 0.83-1.01 (12H, m), 1.29 (6H, s), 1.72-2.02 (4H, m), 2.33-2.44 (1H, m), 3.50-3.72 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.09 (2H, s), 4.35 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 5.27 (1H, dd), 7.53-7.68 (2H, m), 7.96 (2H, dd), 8.22 (1H, d), 8.43 (1H, d), 13.12 (1H, br s). |
| Ib19' | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | APCIMS (m/z) : 697 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ) : 0.92-1.08 (12H, m), 1.46 (15H, s), 1.90-2.18 (4H, m), 2.28-2.34 (1H, m), 2.44-2.50 (1H, m), 3.59-3.78 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.19 (2H, s), 4.46-4.58 (2H, m), 5.57 (1H, dd), 6.82 (1H, d), 7.43-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d).                           |

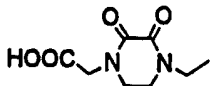
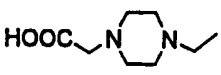
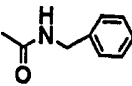
(第7表のつづき)

|       |   |   |  |
|-------|---|---|--|
| Ib20  |    |  | LSIMS (m/z) : 627 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ):<br>0.82-1.00 (12H, m), 1.70-2.04 (5H, m), 2.38 (1H, m), 2.70 (2H, t), 3.46 (2H, t), 3.50 (1H, m), 3.63 (1H, m), 4.07 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.29 (1H, m), 4.51 (1H, dd), 5.27 (1H, dd), 7.55 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.44 (1H, d). |
| Ib20' | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | APCIMS (m/z) : 683 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.92-1.13 (12H, m), 1.47 (9H, s), 1.93-2.08 (4H, m), 2.26 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.87 (2H, t), 3.52 (2H, m), 3.61 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.09 (2H, s), 4.46 (1H, d), 4.58 (1H, d), 4.66 (2H, m), 5.61 (1H, dd), 6.61 (1H, d), 7.44-7.67 (4H, m), 7.91 (1H, d).              |
| Ib21  |  | COOCH <sub>3</sub>  | LSIMS (m/z) : 568 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ):<br>0.81-1.38 (12H, m), 1.86-3.00 (7H, m), 3.53-3.95 (9H, m), 4.03-4.35 (4H, m), 4.47-4.69 (2H, m), 5.02 (1H, m).  |
| Ib21' | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | LSIMS (m/z) : 624 ([M+H] <sup>+</sup> )  |

(第7表のつづき)

|       |   |   |   |
|-------|---|---|---|
| Ib22  |    |  | APCIMS (m/z) : 626 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 0.84-1.00 (12H, m), 1.70-2.06 (5H, m), 2.38 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.61 (1H, m), 4.31 (1H, dd), 4.45 (2H, s), 4.51 (1H, dd), 4.64 (2H, s), 5.27 (1H, dd), 7.55 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.71 (1H, s), 7.90 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.48 (1H, d). |
| Ib22' | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | APCIMS (m/z) : 682 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 0.92-1.14 (12H, m), 1.48 (9H, s), 1.90-2.30 (5H, m), 2.49 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.60-4.75 (6H, m), 5.64 (1H, m), 7.44-7.57 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.91 (1H, d).  |
| Ib23  |  | CF <sub>3</sub>   | APCIMS (m/z) : 576 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ): 0.79-0.95 (12H, m), 1.69-2.23 (8H, m), 3.53-3.72 (2H, m), 4.24-4.64 (6H, m), 5.75 (1H, d), 7.66 (1H, d), 8.46-8.63 (2H, m), 12.94 (1H, br s).   |
| Ib23' | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | APCILSIMS (m/z) : 632 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 0.86-1.08 (12H, m), 1.46 (9H, s), 1.91-2.35 (6H, m), 3.62-3.82 (2H, m), 4.24 (1H, dd), 4.58-4.71 (5H, m), 4.86-4.95 (1H, m), 5.83 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.38-7.72 (2H, m).  |

(第7表のつづき)

|           |   |   |  |
|-----------|---|---|--|
| Ib24      |  | CF <sub>3</sub>   | LSIMS (m/z) : 578 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ):<br>0.72-1.06 (12H, m), 1.65-2.33 (6H, m), 3.50-3.78 (6H, m), 3.98-4.18 (5H, m), 4.30-4.65 (3H, m), 8.34 (1H, t).  |
| Ib24'     | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | LSIMS (m/z) : 634 ([M+H] <sup>+</sup> )  |
| ☆<br>Ib25 |  |  | LSIMS (m/z) : 615 ([M+H] <sup>+</sup> )<br><sup>1</sup> H-NMR (300MHz, d <sub>6</sub> -DMSO, δ):<br>0.77-1.07 (12H, m), 1.68-2.28 (5H, m), 3.33-3.77 (10H, m), 3.83-4.17 (4H, m), 4.23-4.38 (4H, m), 4.98 (1H, m), 7.10-7.50 (5H, m), 8.19 (1H, d), 9.26 (1H, dd). |
| Ib25'     | 同上の<br>t-Buエステル   | 同上  | LSIMS (m/z) : 671 ([M+H] <sup>+</sup> )  |

☆ 2HCl塩

実施例 A : 液剤の製造方法

第8表 処方

|          |       |
|----------|-------|
| 化合物I-b-1 | 500mg |
| ソルビトール   | 5g    |
| 水酸化ナトリウム | 適量    |
| 注射用蒸留水   | 適量    |
| 100ml    |       |

- 5 化合物(I-b-1)およびソルビトールを注射用蒸留水の一部に溶解し、これに残りの蒸留水を加え、溶液のpHを4.0に調製した。この溶液をメンブランフィルター(0.22μm)で濾過し、注射用液剤を得た。

実施例 B : 凍結乾燥製剤の製造

第9表 処方

|          |       |
|----------|-------|
| 化合物I-b-1 | 500mg |
| マンニトール   | 5g    |

|          |   |   |
|----------|---|---|
| 水酸化ナトリウム | 適 | 量 |
| 注射用蒸留水   | 適 | 量 |
| <hr/>    |   |   |
| 100ml    |   |   |

化合物(I-b-1)およびマンニトールを注射用蒸留水の一部に溶解し、これに残りの蒸留水を加え、溶液のpHを4.0に調製した。この溶液をメンブランフィルター(0.22 $\mu$ m)で濾過し、これを凍結乾燥して注射用粉末剤を得た。

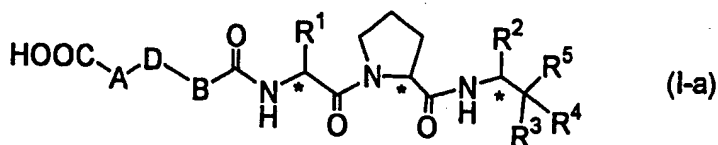
5 産業上の利用可能性

本発明は新規化合物を提供するものである。本発明化合物は、優れたヒト好中球エラスターゼ阻害作用を有し、種々の疾患、特に急性肺疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明は前記化合物を製造する際における中間体を提供するものである。



## 請 求 の 範 囲

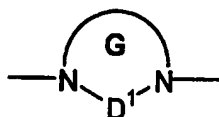
1. 一般式(I-a)で表される複素環式化合物、そのエステルまたはこれらの塩;



[式中、\*印は、これが付された炭素原子が不斉原子であることを意味し、

AおよびBは同一または異なって、オキソで置換されていてもよい低級アルキレン基であり、

Dは次式で表される単環式または二環式複素環基であり、



(ここにおいて、D<sup>1</sup>はメチレン基またはエチレン基であり、これらの基はオキソで置換されていてもよく、環Gは、さらに、窒素原子、酸素原子および/またはイオウ原子から選ばれる他のヘテロ原子を有していてもよい5員~14員の単環または二環式の飽和または不飽和複素環基を意味し、該複素環基は置換基T<sup>1</sup>で置換されていてもよく、ここでT<sup>1</sup>は

(i) オキソ基、

(ii) 置換または非置換低級アルキル基、

(iii) 置換または非置換アミノ基、

(iv) 置換または非置換カルバモイル基、

20 (v) カルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基、

(vi) ハロゲン、低級アルコキシもしくは低級アルキルで置換されていてもよいフェニル基、および

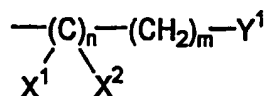
(vii) 置換または非置換低級アルキルカルボニル基、

から選ばれる同一または異なる1~3個の基である)、

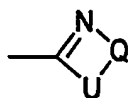
25 R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なる低級アルキル基であり、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ異なって水素原子または水酸基であるか、両者が一緒になってオキソ基を形成し、

R<sup>5</sup>は次式：

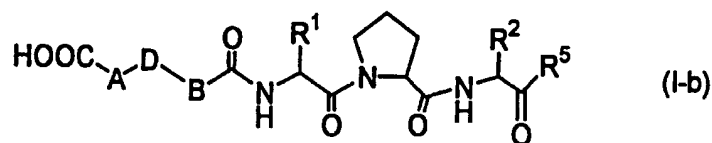


- 5 (ここにおいて、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>はハロゲン原子であり、Y<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコシカルボニル基、低級アルキルアミノカルボニル基、アララルキルアミノカルボニル基、アララルキルオキシカルボニル基、低級アルキルカルボニル基またはアララルキルカルボニル基であるか、または次式で示される基：



- 10 (式中、Uは酸素原子またはイオウ原子であり、Qはビニレン基またはT<sup>2</sup>で置換されていてもよいオルトフェニレン基であり、ここでT<sup>2</sup>はハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基および低級アルキルで置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1~3個の基である)、nは0、1または2であり、mは0  
15 ~5の整数である)、  
で示される基である]

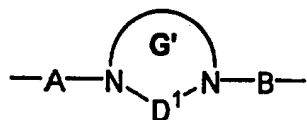
2. 化合物が下記一般式(I-b)



- 20 [式中、A、B、D、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>5</sup>は請求項1に記載の定義と同じである]

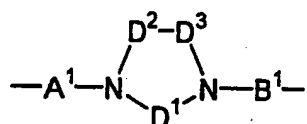
で表される請求項1に記載の複素環式化合物、そのエステルまたはこれらの塩。

3. -A-D-B-で表される基が次の一般式で表される基である請求項1または2に記載の複素環式化合物、そのエステルまたはこれらの塩。



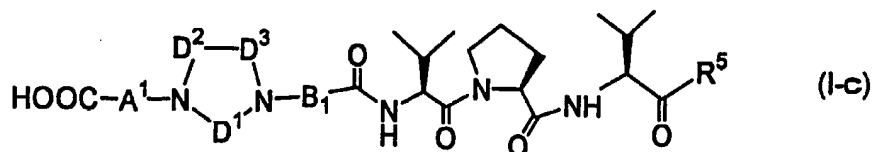
(式中、A、BおよびD<sup>1</sup>は請求項1に記載の定義と同じであり、環G'は窒素原子、酸素原子および/またはイオウ原子から選ばれる1~3個の他のヘテロ原子を有していてもよい5員~9員の飽和または不飽和の単環式複素環基を意味し、  
5 該単環式複素環基は請求項1に記載と同じ置換基T<sup>1</sup>を1~3個有していてもよい)

4. -A-D-Bで表される基が次の一般式で表される基である請求項1または2記載の複素環式化合物、そのエステルまたはこれらの塩。



(式中、A<sup>1</sup>はメチレン基または-CH<sub>2</sub>CO-で表される基であり、B<sup>1</sup>はメチレン基または-COCH<sub>2</sub>-で表される基であり、D<sup>2</sup>およびD<sup>3</sup>は同一または異なって、低級アルキルで置換されていてもよいビニレン基であるか、オキソまたは低級アルキルで置換されていてもよいメチレン基であり、D<sup>1</sup>は請求項1に記載の定義と同じである。但し、D<sup>2</sup>およびD<sup>3</sup>がともに低級アルキルで置換されていてもよいビニレン基である場合を除く)  
15

5. 化合物が次の一般式(I-c)



[式中、D<sup>1</sup>およびR<sup>5</sup>は請求項1に記載の定義と同じであり、A<sup>1</sup>、B<sup>1</sup>、D<sup>2</sup>およびD<sup>3</sup>は請求項4に記載の定義と同じである]

20 で表される請求項4記載の複素環式化合物、そのエステルまたはこれらの塩。

6. 化合物が次の群から選ばれるいずれかである請求項5記載の複素環式化合物、そのエステルまたはこれらの塩。

化合物1: 2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)ア

セチル-L-バリル-N-[(1S)-3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド、

化合物2: 2-(3-カルボキシメチル-2,4-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-2-(2-ベンツオキサゾリル)-1-イソプロピル-2-オキソエチル]-L-プロリンアミド、

化合物3: 2-(4-カルボキシメチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-2-(2-ベンツオキサゾリル)-1-イソプロピル-2-オキソエチル]-L-プロリンアミド、

化合物4: 2-(3-カルボキシメチル-2,4-ジオキソ-1-ピリミジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-3-ベンジルアミノ-1-イソプロピル-2,3-ジオキソプロピル]-L-プロリンアミド、

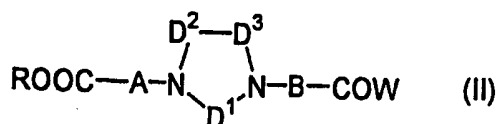
化合物5: 2-(4-カルボキシメチル-2,5-ジオキソ-1-ピペラジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-2-(2-ベンツオキサゾリル)-1-イソプロピル-2-オキソエチル]-L-プロリンアミド、

化合物6: 2-(3-カルボキシメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド、および

化合物7: [[4-(2-カルボキシアセチル)-1-ピペラジニル]マロニル]-L-バリル-N-[(1S)-2-(2-ベンツオキサゾリル)-1-イソプロピル-2-オキソエチル]-L-プロリンアミド

7. 90%以上の2-(3-カルボキシメチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)アセチル-L-バリル-N-[(1S)-3,3,3-トリフルオロ-1-イソプロピル-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド(化合物1)もしくはその塩および残余が実質的に化合物1の立体異性体もしくはその塩からなる混合物。

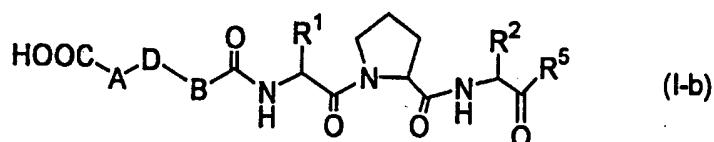
8. 下記一般式(II)で表される複素環式化合物またはこれらの塩。



[式中、AおよびBは同一または異なって、オキソで置換されていてもよい低級

- アルキレン基であり、D<sup>1</sup>はオキソで置換されていてもよいメチレン基またはエチレン基であり、D<sup>2</sup>およびD<sup>3</sup>は同一または異なって、低級アルキルで置換されていてもよいビニレン基であるか、オキソまたは低級アルキルで置換されていてもよいメチレン基であり、Rはカルボキシル保護基であり、Wは水酸基、ハロゲン原子または活性カルボン酸エステルの残基である。但し、A、B、D<sup>1</sup>、D<sup>2</sup>およびD<sup>3</sup>の内の1つは、オキソで置換された基であり、かつ、D<sup>2</sup>およびD<sup>3</sup>がともに低級アルキルで置換されていてもよいビニレン基である場合を除く]

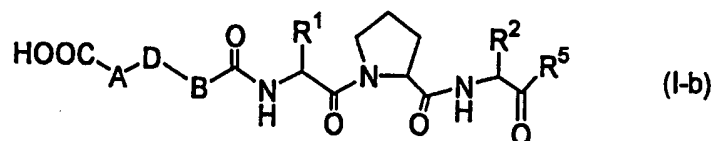
9. 下記一般式(I-b)



- 10 [式中、A、B、D、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>5</sup>は請求項1に記載の定義と同じである]

で表される化合物またはこれらの薬学的に許容される塩を有効成分とするヒト好中球エラスターゼ阻害剤。

10. 下記一般式(I-b)



15

[式中、A、B、D、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>5</sup>は請求項1に記載の定義と同じである]

で表される化合物またはこれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01022

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07K 5/103, C07K 5/083, C07D 239/54, C07D 233/34, A61K 38/55, A61P 43/00, A61P 11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07K 5/103, C07K 5/083, C07D 239/54, C07D 233/34, A61K 38/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CA (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A         | ANGELASTRO, M.R. et al. "Inhibition of Human Neutrophil Elastase with Peptidyl Electrophilic Ketones. 2. Orally Active PG-Val-Pro-Val Pentafluoroethyl Ketones," J. Med. Chem. (1994) Vol. 37, No. 26, p. 4538-4553  | 1-10                  |
| A         | EDWARDS, P.D. et al. "Discovery and Biological Activity of Orally Active Peptidyl Trifluoromethyl Ketone Inhibitors of Human Neutrophil Elastase," J. Med. Chem. (1997) Vol. 40, No. 12, p. 1876-1885  | 1-10                  |
| X         | Chemical Abstracts, Vol. 62, No. 8 (1965) Columbus, Ohio, US; Abstract No. 9129d, KUEHN, G. et al. "Ion exchangers with complex-forming anchor groups. XII. Existence of ethylenediaminetriacetic acid", Z. Chem., 4(12), 1964, 462-463, Reg. No. 730-24-5 | 8                     |
| X         | Chemical Abstracts, Vol. 64, No. 5 (1966) Columbus, Ohio, US; Abstract No. 6768h, SUMOTO, M. et al. "Synthesis of some polyamides and polyureas containing the piperazine ring", Kogyo Kagaku Zasshi, 68(10), 1965, 1989-1994, Reg. No. 7709-77-5          | 8                     |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
02 May, 2000 (02.05.00)Date of mailing of the international search report  
16.05.00Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01022

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X         | Chemical Abstracts, Vol.66, No.15(1967) Columbus, Ohio, US; Abstract No.65420u, PATTON,T.L.et al.<br>"Reactions of isocyanates with cyanohydrins.Synthehsis of 2,4-oxozolidinediones and 1,3-disubstituted parabanic acids", J.Org.Chem., 32(2), 1967, 383-388, Reg.No.10319-59-2                | 8                     |
| X         | Chemical Abstracts, Vol.97, No.7(1982) Columbus, Ohio, US; Abstract No.55774p, HASHIMOTO,S.et al.<br>"Formation of 1,4-disubstituted piperazines by thermal degradation of poly(1-substituted aziridines).I", Sci.Eng.Rev.Doshisha Univ.,22(4), 1982, 212-222, Reg.No.82345-80-0                 | 8                     |
| X         | TAKANO,S.et al. "Analysis of cationic and amphoteric surfactants:V.Structure analysis of the amphoteric surfactants obtained by the reaction of 1-(2-hydroxyethyl)-2-alkyl-2-imidazoline with sodium monochloroacetate", J.Am.Oil Chem.Soc. (1983) Vol.60, No.10, p.1807-1815, Reg.No.88245-89-0 | 8                     |
| X         | Chemical Abstracts, Vol.114, No.9(1991) Columbus, Ohio, US; Abstract No.81701b, ARNOLD,Z.S.et al.<br>"Hydantoin-1,3-diacetic acid and its derivatives", Pol.J.Chem., 64(1-6), 1990, 333-338, Reg.No.132065-89-5  | 8                     |
| X         | GROTE,C.W.et al. "Stereocontrolled synthesis of DTPA analogues branched in the ethylene unit", J.Org.Chem. (1995) Vol.60, No.21, p.6987-6997, Reg.No.171557-30-5   | 8                     |
| X         | WO, 96/31214, A1 (ELI LILLY & CO.),<br>10 October, 1996 (10.10.96)<br>& US, 5565568, A & AU, 9654409, A<br>& EP, 819005, A1 & JP, 11-503167, W<br>Reg.No.183008-70-0   | 8                     |
| X         | Chemical Abstracts, Vol.127, No.293606(1997) Columbus, Ohio, US; Abstract No.293606t, TAPIA-BENAVIDES,A.R.et al.<br>"Syntheses of N-substituted 2,5-piperazinediones", Heterocycles, 45(9), 1997, 1679-1686, Reg.No.196871-40-6  | 8                     |

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07K 5/103, C07K 5/083, C07D 239/54, C07D 233/34, A61K 38/55, A61P 43/00, A61P 11/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07K 5/103, C07K 5/083, C07D 239/54, C07D 233/34, A61K 38/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| A               | ANGELASTRO, M. R. et al. "Inhibition of Human Neutrophil Elastase with Peptidyl Electrophilic Ketones. 2. Orally Active P <sub>α</sub> -Val-Pro-Val Pentafluoroethyl Ketones," J. Med. Chem. (1994) Vol. 37, No. 26, p. 4538-4553 | 1-10             |
| A               | EDWARDS, P. D. et al. "Discovery and Biological Activity of Orally Active Peptidyl Trifluoromethyl Ketone Inhibitors of Human Neutrophil Elastase," J. Med. Chem. (1997) Vol. 40, No. 12, p. 1876-1885                            | 1-10             |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.05.00

国際調査報告の発送日

16.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高堀 栄二



4B

9281

電話番号 03-3581-1101 内線 3448



| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                  |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| X                     | Chemical Abstracts, Vol. 62, No. 8 (1965) Columbus, Ohio, US;<br>Abstract No. 9129d, KUEHN, G. et al. "Ion exchangers with complex-forming anchor groups. XII. Existence of ethylenediaminetriacetic acid", Z. Chem., 4(12), 1964, 462-463, Reg. No. 730-24-5  | 8                |
| X                     | Chemical Abstracts, Vol. 64, No. 5 (1966) Columbus, Ohio, US;<br>Abstract No. 6768h, SUMOTO, M. et al. "Synthesis of some polyamides and polyureas containing the piperazine ring", Kogyo Kagaku Zasshi, 68(10), 1965, 1989-1994, Reg. No. 7709-77-5   | 8                |
| X                     | Chemical Abstracts, Vol. 66, No. 15 (1967) Columbus, Ohio, US;<br>Abstract No. 65420u, PATTON, T. L. et al. "Reactions of isocyanates with cyanohydrins. Synthesis of 2,4-oxazolidinediones and 1,3-disubstituted parabanic acids", J. Org. Chem., 32(2), 1967, 383-388, Reg. No. 10319-59-2                 | 8                |
| X                     | Chemical Abstracts, Vol. 97, No. 7 (1982) Columbus, Ohio, US;<br>Abstract No. 55774p, HASHIMOTO, S. et al. "Formation of 1,4-disubstituted piperazines by thermal degradation of poly(1-substituted aziridines). I", Sci. Eng. Rev. Doshisha Univ., 22(4), 1982, 212-222, Reg. No. 82345-80-0                | 8                |
| X                     | TAKANO, S. et al. "Analysis of cationic and amphoteric surfactants: V. Structure analysis of the amphoteric surfactants obtained by the reaction of 1-(2-hydroxyethyl)-2-alkyl-2-imidazoline with sodium monochloroacetate", J. Am. Oil Chem. Soc. (1983) Vol. 60, No. 10, p. 1807-1815, Reg. No. 88245-89-0 | 8                |
| X                     | Chemical Abstracts, Vol. 114, No. 9 (1991) Columbus, Ohio, US;<br>Abstract No. 81701b, ARNOLD, Z. S. et al. "Hydantoin-1,3-diacetic acid and its derivatives", Pol. J. Chem., 64(1-6), 1990, 333-338, Reg. No. 132065-89-5   | 8                |
| X                     | GROTE, C. W. et al. "Stereocontrolled synthesis of DTPA analogues branched in the ethylene unit", J. Org. Chem. (1995) Vol. 60, No. 21, p. 6987-6997, Reg. No. 171557-30-5   | 8                |
| X                     | WO, 96/31214, A1 (ELI LILLY & CO.) 10.10月.1996(10.10.96)<br>& US, 5565568, A & AU, 9654409, A & EP, 819005, A1<br>& JP, 11-503167, W, Reg. No. 183008-70-0   | 8                |
| X                     | Chemical Abstracts, Vol. 127, No. 293606 (1997) Columbus, Ohio, US;<br>Abstract No. 293606t, TAPIA-BENAVIDES, A. R. et al. "Syntheses of N-substituted 2,5-piperazinediones", Heterocycles, 45(9), 1997, 1679-1686, Reg. No. 196871-40-6   | 8                |